

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

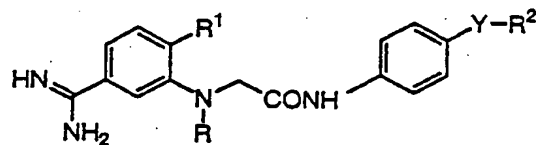
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



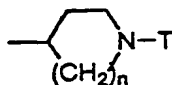
<p>(51) 国際特許分類6 C07C 257/18, 271/44, 255/58, 311/08, 307/10, C07D 211/26, 233/64, 211/46, 401/12, A61K 31/165, 31/445, 31/415, 31/505, 31/245</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/10316</p> <p>(43) 国際公開日 1999年3月4日 (04.03.99)</p>		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="159 451 808 1087"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03685</p> <p>(22) 国際出願日 1998年8月20日 (20.08.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/271853 1997年8月27日 (27.08.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 赤羽 敏(AKAHANE, Satoshi)(JP/JP) 〒399-0033 長野県松本市大字笹賀4246 Nagano, (JP) 内田雅彦(UCHIDA, Masahiko)(JP/JP) 〒399-8302 長野県南安曇郡穂高町大字北穂高2544-95 Nagano, (JP) 伊澤英俊(ISAWA, Hidetoshi)(JP/JP) 〒399-8205 長野県南安曇郡豊科町大字豊科2186-1 コーボ花みずき201号 Nagano, (JP) 菊地紀彦(KIKUCHI, Norihiko)(JP/JP) 〒390-1242 長野県松本市大字和田3479 Nagano, (JP)</p> </td> <td data-bbox="808 451 1471 1087"> <p>小澤知永(OZAWA, Tomonaga)(JP/JP) 〒399-0005 長野県松本市野澤木工1-2-34 キッセイ第二青友寮 Nagano, (JP) 小林広明(KOBAYASHI, Hiroaki)(JP/JP) 〒399-0011 長野県松本市寿北7-1-9 Nagano, (JP) 甲斐裕一郎(KAI, Yuichiro)(JP/JP) 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ第三青友寮 Nagano, (JP) 赤羽健司(AKAHANE, Kenji)(JP/JP) 〒399-8205 長野県南安曇郡豊科町大字豊科1160-4 Nagano, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03685</p> <p>(22) 国際出願日 1998年8月20日 (20.08.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/271853 1997年8月27日 (27.08.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 赤羽 敏(AKAHANE, Satoshi)(JP/JP) 〒399-0033 長野県松本市大字笹賀4246 Nagano, (JP) 内田雅彦(UCHIDA, Masahiko)(JP/JP) 〒399-8302 長野県南安曇郡穂高町大字北穂高2544-95 Nagano, (JP) 伊澤英俊(ISAWA, Hidetoshi)(JP/JP) 〒399-8205 長野県南安曇郡豊科町大字豊科2186-1 コーボ花みずき201号 Nagano, (JP) 菊地紀彦(KIKUCHI, Norihiko)(JP/JP) 〒390-1242 長野県松本市大字和田3479 Nagano, (JP)</p>	<p>小澤知永(OZAWA, Tomonaga)(JP/JP) 〒399-0005 長野県松本市野澤木工1-2-34 キッセイ第二青友寮 Nagano, (JP) 小林広明(KOBAYASHI, Hiroaki)(JP/JP) 〒399-0011 長野県松本市寿北7-1-9 Nagano, (JP) 甲斐裕一郎(KAI, Yuichiro)(JP/JP) 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ第三青友寮 Nagano, (JP) 赤羽健司(AKAHANE, Kenji)(JP/JP) 〒399-8205 長野県南安曇郡豊科町大字豊科1160-4 Nagano, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03685</p> <p>(22) 国際出願日 1998年8月20日 (20.08.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/271853 1997年8月27日 (27.08.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 赤羽 敏(AKAHANE, Satoshi)(JP/JP) 〒399-0033 長野県松本市大字笹賀4246 Nagano, (JP) 内田雅彦(UCHIDA, Masahiko)(JP/JP) 〒399-8302 長野県南安曇郡穂高町大字北穂高2544-95 Nagano, (JP) 伊澤英俊(ISAWA, Hidetoshi)(JP/JP) 〒399-8205 長野県南安曇郡豊科町大字豊科2186-1 コーボ花みずき201号 Nagano, (JP) 菊地紀彦(KIKUCHI, Norihiko)(JP/JP) 〒390-1242 長野県松本市大字和田3479 Nagano, (JP)</p>	<p>小澤知永(OZAWA, Tomonaga)(JP/JP) 〒399-0005 長野県松本市野澤木工1-2-34 キッセイ第二青友寮 Nagano, (JP) 小林広明(KOBAYASHI, Hiroaki)(JP/JP) 〒399-0011 長野県松本市寿北7-1-9 Nagano, (JP) 甲斐裕一郎(KAI, Yuichiro)(JP/JP) 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ第三青友寮 Nagano, (JP) 赤羽健司(AKAHANE, Kenji)(JP/JP) 〒399-8205 長野県南安曇郡豊科町大字豊科1160-4 Nagano, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>			
<p>(54) Title: 3-AMIDINOANILINE DERIVATIVES, ACTIVATED BLOOD COAGULATION FACTOR X INHIBITORS, AND INTERMEDIATES FOR PRODUCING BOTH</p> <p>(54) 発明の名称 3-アミジノアニリン誘導体、活性化血液凝固第X因子阻害剤およびそれらの製造中間体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="203 1291 836 1459"> </div> <div data-bbox="909 1333 974 1375">(I)</div> <div data-bbox="1071 1312 1404 1417"> </div> <div data-bbox="1331 1333 1404 1375">(a)</div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>3-Amidinoaniline derivatives represented by general formula (I) which have potent and selective activity of inhibiting activated blood coagulation factor X and are useful as activated blood coagulation factor X inhibitors, or pharmacologically acceptable salts thereof and intermediates in producing the same, wherein R represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, etc; R<sup>1</sup> represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl, etc.; Y represents a single bond or oxygen; and R<sup>2</sup> represents lower alkyl or a group represented by (a) wherein n is 1 or 2; and T is hydrogen or -C(=NH)-W (wherein W is lower alkyl).</p>				

(57)要約

本発明は、強力かつ選択的な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有し、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な、一般式



〔式中のRは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基等であり、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、低級アルキル基等であり、Yは単結合または酸素原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は一般式



(式中のnは1又は2であり、Tは水素原子又は一般式-C(=NH)-W(式中のWは低級アルキル基である)で表される基である)で表される基である〕で表される3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩及びそれらの製造中間体に関するものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	CN	キニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

## 明細書

3-アミジノアニリン誘導体、活性化血液凝固第X因子阻害剤およびそれらの製造中間体

5

## 〔技術分野〕

本発明は、医薬品として有用である新規な3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

10

## 〔背景技術〕

血液の凝固亢進による血栓・塞栓性疾患の予防および治療において、抗凝固療法が広く施行されており、現在抗凝固薬としてヘパリン、ワルファリンカリウムなどの薬剤が繁用されている。

15

しかしながら、ヘパリンは、トロンビン阻害活性および活性化血液凝固第X因子阻害活性を有する薬剤であり、出血傾向をきたす危険性があることが知られている。

ワルファリンカリウムは、ビタミンK依存性の凝固因子の生合成を制御する抗凝固薬であり、その作用機序から血栓・塞栓性疾患の予防及び治療時の血液凝固能のコントロールが容易ではなく、臨床的には非常に取扱いづらい薬剤である。

20

また、選択的なトロンビン阻害剤が近年開発され、臨床的に用いられているが、トロンビンは血液凝固カスケード反応においてフィブリノーゲンのフィブリンへの転化および血小板の活性化および凝集に深く関与していることより、出血傾向等の安全性の面でヘパリン同様の問題点が残存し、また効果が必ずしも十分ではないとの報告もある。

25

一方、内因系および外因系の血液凝固カスケード反応の合流点において働く活性化血液凝固第X因子は、トロンビンの上流に位置するため、トロンビン阻害剤に比して抗凝固活性がより効率的であり、効果的に凝固系を阻害する可能性がある薬剤として注目されている。

更には、近年、生活様式の欧米化、人口の高齢化が進展し、心筋梗塞、動静脈

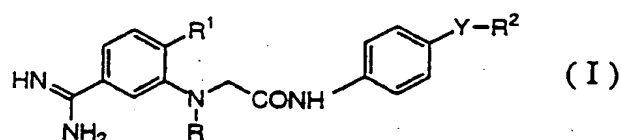
閉塞症などの血栓・塞栓性疾患の発症が増加傾向にあるため、より効果的な抗凝固薬の開発に対する要請は高く、その社会的重要性は益々増大している。

〔発明の開示〕

- 5 本発明者らは、優れた活性化血液凝固第X因子阻害活性を有する新規な化合物を見出すべく鋭意研究した結果、ある種の3-アミジノアニリン誘導体が強力な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有し、また、選択的な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有しているという驚くべき知見を得、本発明を成すに至った。

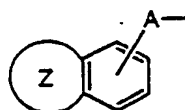
即ち、本発明は、一般式

10

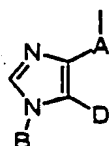


- 〔式中のRは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、カルバモイル低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を1個乃至3個有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式
- 15
- 20

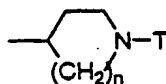
25



（式中のAは低級アルキレン基であり、ベンゼン環と縮合している環Zは環内に1個又は2個の窒素原子を有する6員芳香族異項環基である）で表される基又は一般式



- 5 (式中のAは低級アルキレン基であり、Bは水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基又は置換基として水酸基又は低級アルキル基を有していてもよいアリール低級アルキル基であり、Dは水素原子又は低級アルキル基である) で表される基であり、R<sup>1</sup> は水素原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、Yは単結合又は酸素原子であり、R<sup>2</sup> は低級アルキル基又は一般式
- 10



- 15 (式中のnは1又は2であり、Tは水素原子又は一般式  $-C(=NH)-W$  (式中のWは低級アルキル基である) で表される基である) で表される基である] で表される3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

20 本発明は、前記一般式(I)で表される3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬に関するものである。

本発明は、前記一般式(I)で表される3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤に関するものである。

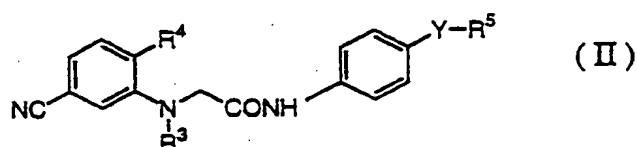
25 本発明は、前記一般式(I)で表される3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる血栓・塞栓性疾患の予防または治療方法に関するものである。

本発明は、血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の薬剤の製造のための前記一般式(I)で表される3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表される 3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を薬剤の有効成分として使用することを特徴とする血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の薬剤の製造方法に関するものである。

本発明は、一般式

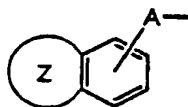
5



10

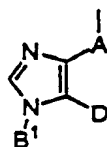
〔式中の  $R^3$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を 1 個乃至 3 個有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式

20



(式中の A は低級アルキレン基であり、ベンゼン環と縮合している環 Z は環内に 1 個又は 2 個の窒素原子を有する 6 員芳香族異項環基である) で表される基又は一般式

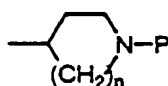
25



(式中の A は低級アルキレン基であり、 $B^1$  は水素原子、アミノ基の保護基、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アル



キル基又は置換基として水酸基又は低級アルキル基を有していてもよいアリール  
低級アルキル基であり、Dは水素原子又は低級アルキル基である) で表される基  
であり、R<sup>4</sup> は水素原子、低級アルキル基、水酸基が保護されたヒドロキシ低級  
アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ基又は  
5 ハロゲン原子であり、Yは単結合又は酸素原子であり、R<sup>5</sup> は低級アルキル基又  
は一般式



(式中のnは1または2であり、Pは水素原子またはアミノ基の保護基である)  
10 で表される基である) で表される3-シアノアニリン誘導体またはそれらの塩に  
関するものである。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、低級アルキル基とは、  
メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、  
sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチル  
15 ブチル、2-メチルブチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分か  
れ状のアルキル基をいい(但し、水酸基で置換されたヒドロキシ低級アルキル基  
の場合、置換基Rにおいてはα位に水酸基を有するものは除く)、低級アルケ  
ニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテ  
ニル基、3-ブテニル基、2-メチルアリル基、3-メチル-2-ブテニル基等  
20 の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう(但し、置換基  
Rにおいては1位に二重結合を有するものは除く)。

低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポ  
キシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキ  
キシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、te  
25 rt-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝  
分かれ状のアルコキシ基をいい、低級アルコキシ低級アルキル基とは、α位以外  
に上記低級アルコキシ基を有する上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシカ  
ルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカ  
ルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキ

シカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。

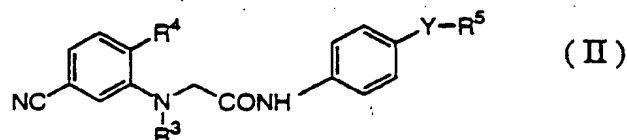
アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基をいい、シクロアルキル基とは3～7員環の環状アルキル基をいう。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいい、低級アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状又は枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。

低級アルキレン基とはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等の炭素数1～6の直鎖状又は枝分かれ状のアルキレン基をいう。

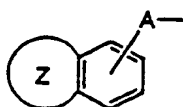
ベンゼン環と縮合している環内に1個又は2個の窒素原子を有する6員芳香族異項環基とは、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基、5-フタラジニル基、6-フタラジニル基、5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基、5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等の二環性芳香族異項環基をいう。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、一般式

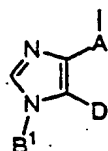


〔式中のR<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、

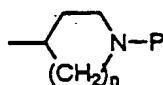
アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカル  
 ボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボ  
 ニル低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アル  
 キルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を 1  
 5 個乃至 3 個有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式



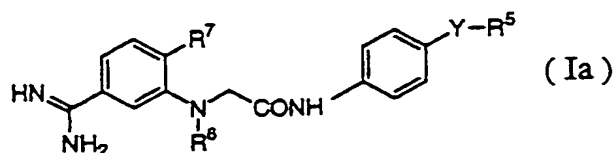
(式中の A およびベンゼン環と縮合している環 Z は前記と同じ意味をもつ) で表  
 10 される基又は一般式



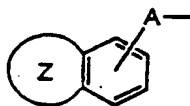
(式中の B¹ は水素原子、アミノ基の保護基、低級アルキル基、カルボキシ低級  
 15 アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又は置換基として水酸基  
 又は低級アルキル基を有していてもよいアリール低級アルキル基であり、A およ  
 び D は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、R⁴ は水素原子、低級アル  
 キル基、水酸基が保護されたヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール  
 基を有していてもよい低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、R⁵ は低級ア  
 20 ルキル基又は一般式



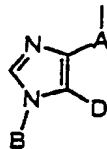
(式中の P および n は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、Y は前記と  
 25 同じ意味をもつ) で表される 3-シアノアニリン誘導体を、一般式



- 〔式中の $R^6$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル  
低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有して  
いてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有してい  
てもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として水酸基、低級アルキル  
5 基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ  
基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、  
カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、カ  
ルバモイル低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低  
級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される  
10 基を1個乃至3個有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式

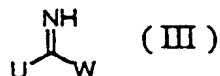


- (式中のAおよびベンゼン環と縮合している環Zは前記と同じ意味をもつ) で表  
15 される基又は一般式

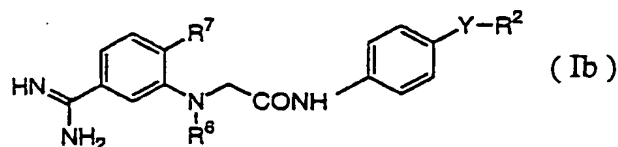


- (式中のA、BおよびDは前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、 $R^7$  は  
20 水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール  
基を有していてもよい低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、 $R^8$  およびY  
は前記と同じ意味をもつ〕で表される3-アミノアニリン誘導体に変換した後、  
必要に応じ、アミノ基の保護基を除去し、所望により、一般式

25



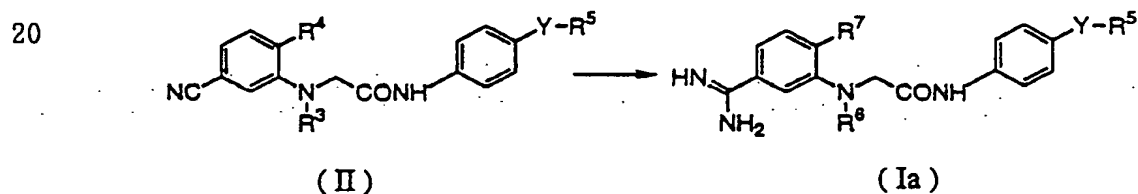
(式中のUは低級アルコキシ基であり、Wは前記と同じ意味をもつ) で表される  
アルキルイミノエーテルと反応させ、一般式



- 5 (式中の  $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $Y$  は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を得た後、所望により、常法に従い、適宜水素化分解による脱ベンジル化、二重結合の還元、エステル加水分解、エステル化等を行うことにより製造することができる。

水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基を有する化合物は、必要に応じ、  
 10 適当な保護基を導入した後反応を行うことができ、このような保護基は当該官能基を保護するために通常用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート系保護基、ベンジル基、メチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル系保護基、トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基、メ  
 15 トキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等のアセタール系保護基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基等のアシル系保護基を挙げることができる。

前記製造方法において、前記一般式 (I I) の 3-シアノアニリン誘導体から前記一般式 (I a) のアミジノ誘導体への反応は下記化学式の通りである。



(式中の  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $Y$  は前記と同じ意味をもつ)

#### 方法 1

25 前記一般式 (I I) の 3-シアノアニリン誘導体を塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、メタノール、エタノール等のアルコールと通常  $-20^{\circ}\text{C}$  乃至室温で反応させ、得られたイミデート体をアンモニアまたは炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩と反応させることにより前記一般式 (I a) の 3-アミジノアニリン誘導体を得られる。用いられ

る溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等を挙げることができる。

### 方法 2

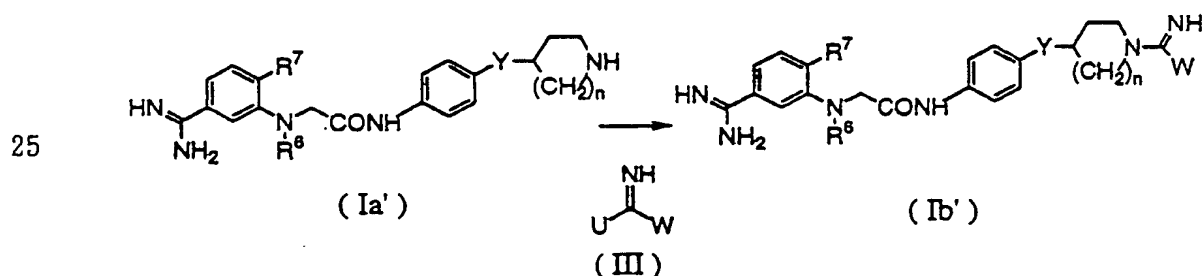
前記一般式 (I I) の 3-シアノアニリン誘導体をトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下、硫化水素と通常 -20℃乃至室温で反応させ、得られたチオアミド体をヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の低級アルキルハライドと反応させ、チオイミデート体とした後、アンモニア又は炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩と反応させることにより前記一般式 (I a) の 3-アミジノアニリン誘導体を得られる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等を挙げることができる。

上記反応において、アミノ基の保護基が脱離しない場合、常法に従い処理することにより容易に脱離させることができる。

前記一般式 (I I) の 3-シアノアニリン誘導体を前記一般式 (I a) の 3-  
15 アミジノアニリン誘導体に変換する際、カルボキシ基は使用するアルコールに  
よりエステル化を受け、また、低級アルコキシカルボニル基は使用するアルコー  
ルとエステル交換を起こす場合がある。

イミデート体またはチオイミデート体をアンモニアで処理した場合、アミジノ化に加え、低級アルコキシカルボニル基がカルバモイル基に変換されることがある。

前記製造方法において、環状アミン（I a'）と前記一般式（I I I）のアルキルイミノエーテルの反応は下記化学式の通りである。



(式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$ 、 $W$ 及び $n$ は前記と同じ意味をもつ)

前記一般式 (I a') の化合物をトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等

の塩基の存在下、前記一般式 (I I I) のアルキルイミノエーテルと通常  $-20^{\circ}\text{C}$  ~  $50^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより、前記一般式 (I b') の化合物を得ることができる。用いられる溶媒としては、エタノール、メタノール、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。

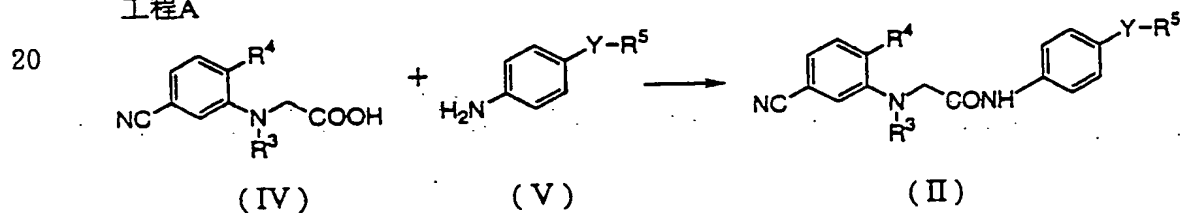
5 例えば、水素化分解による脱ベンジル化および二重結合の還元は、パラジウム-炭素等のパラジウム系触媒を用いて、アルコール、水等のプロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の非プロトン性溶媒またはそれらの混合溶媒中で、必要に応じて適宜塩酸等の酸触媒を加え、通常  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $50^{\circ}\text{C}$  で水素雰囲気下常圧にて行うことができる。

10 例えば、エステル加水分解は、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、含水溶媒中にて、通常  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $50^{\circ}\text{C}$  で対応するエステル誘導体を処理することにより行われるか、アルカンイミドイル基が存在しない場合は水酸化ナトリウム等を用いてアルカリ加水分解により実施することができる。また、エステル化又はエステル交換は、塩化水素、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、対応するカルボン酸誘導体又はエステル誘導体を所望のアルコールと反応

15 させることにより行うことができる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) で表されるニトリル誘導体は、例えば、以下の工程A~Bにより製造することができる。

#### 工程A



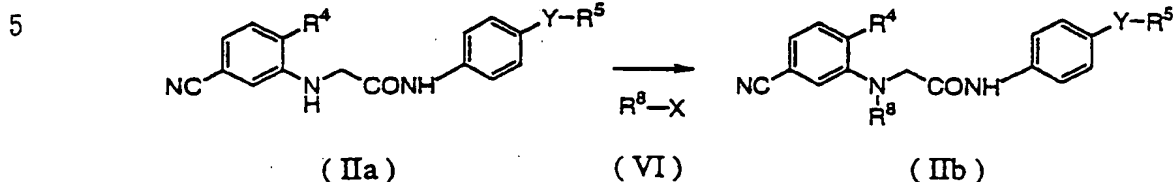
(式中の  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $Y$  は前記と同じ意味をもつ)

#### 25 工程A

前記一般式 (I V) のカルボン酸誘導体を前記一般式 (V) のアニリン誘導体とジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル等の縮合剤を用い、必要に応じて、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル化試薬の存在下、アセ

トニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒中で、通常 0℃～室温で縮合させ、所望により、保護基を除去することにより前記一般式 (I) の 3-シアノアニリン誘導体を得ることができる。

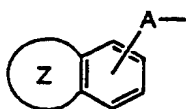
# 工程B



10 [式中の R<sup>8</sup> は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を 1 個乃至 3 個

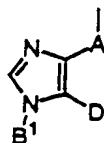
15 有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式

20



(式中の A およびベンゼン環と縮合している環 Z は前記と同じ意味をもつ) で表される基又は一般式

25



(式中の A、B<sup>1</sup> および D は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、X はハロゲン原子であり、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および Y は前記と同じ意味をもつ]

# 工程B



前記工程Aにより得られる前記一般式 (I I a) の3-シアノアニリン誘導体を前記一般式 (V I) のハロゲン化物を用いて、N-エチルジイソプロピルアミン、トリエチルアミン等の有機塩基又は炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、2-ブタノール等のアルコール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒又はそれらの混合溶媒中で通常0℃～100℃で反応させ、  
5 所望により、保護基を除去することにより前記一般式 (I I b) の3-シアノアニリン誘導体を得ることができる。

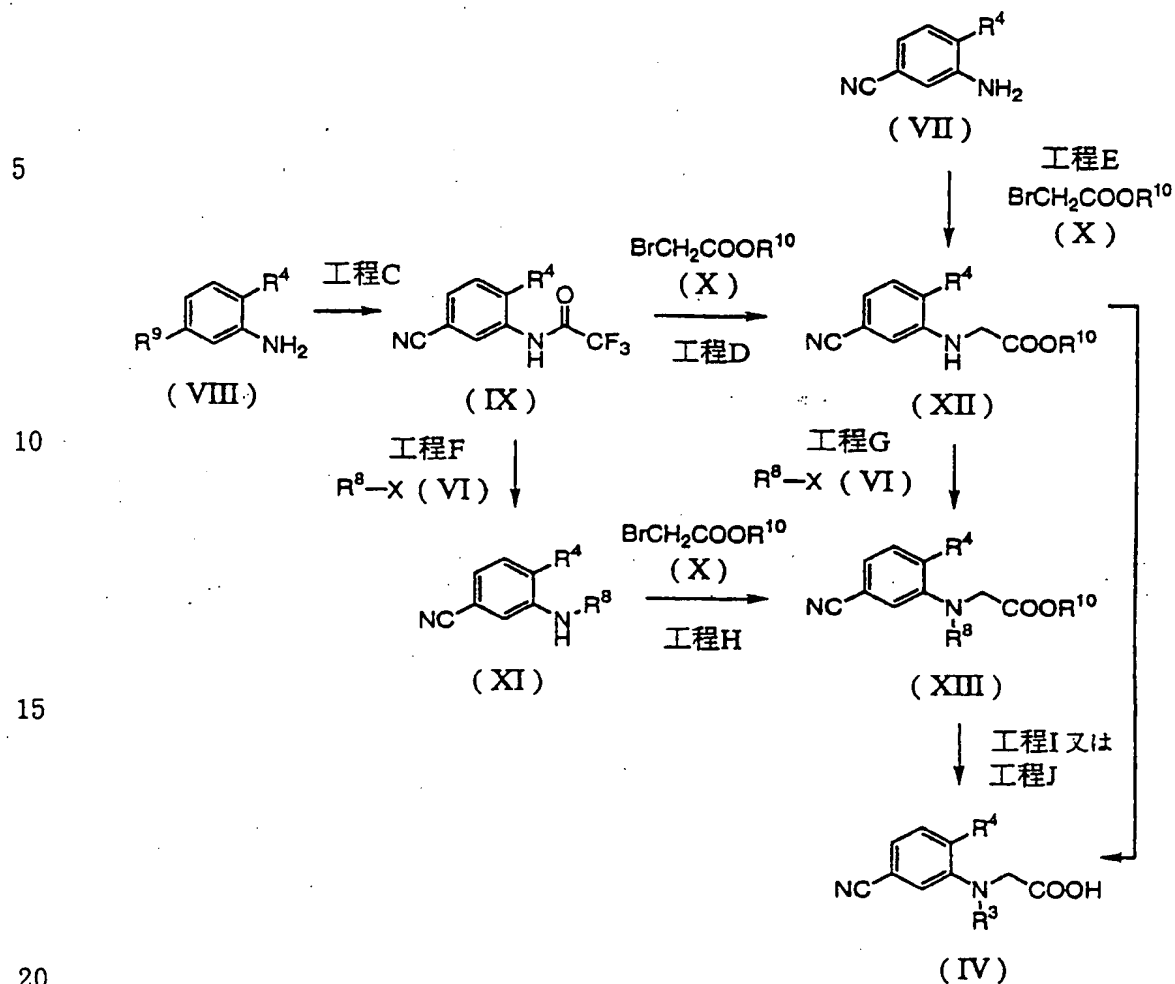
前記一般式 (I I) および (I I b) の3-シアノアニリン誘導体を製造する上記製法においては、常法に従い、適宜脱保護化（水素化分解による脱ベンジル化を含む）、二重結合の還元、N、OまたはC-アルキル化等の反応を適宜組み合わせる  
10 合わせて行うことができる。

前記工程Aにおいて用いられる前記一般式 (I V) のカルボン酸誘導体は、例えば、以下の工程により製造することができる。

15

20

25



(式中の  $\text{R}^9$  はシアノ基またはカルバモイル基であり、 $\text{R}^{10}$  は低級アルキル基またはベンジル基であり、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^8$  および X は前記と同じ意味をもつ)

#### 工程C

25 前記一般式 (VIII) のアニリン誘導体をトリフルオロ酢酸無水物を用いて、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下、塩化メチレン等の不活性溶媒中、それらの混合溶媒中または無溶媒で通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 室温で反応を行う。

#### 工程D

前記一般式 (IX) のアミド誘導体を前記一般式 (X) のプロモ酢酸誘導体を

用いて、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド等の塩基の存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の極性溶媒又はそれらの混合溶媒中で、通常室温～100℃で反応を行う。

#### 工程 E

- 5 前記一般式 (V I I) のアニリン誘導体を前記一般式 (X) のプロモ酢酸誘導体を用いて、炭酸カリウム等の塩基の存在下、必要に応じて、ヨウ化ナトリウム等の活性化剤を加え、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中又はそれらの混合溶媒中で、通常室温～100℃で反応を行う。

#### 工程 F

- 10 前記一般式 (I X) のアミド誘導体を前記一般式 (V I) のハロゲン化物を用いて、水酸化カリウム等の塩基の存在下、アセトン等の極性溶媒又はそれらの混合溶媒中で、通常室温～80℃で反応を行う。

#### 工程 G

- 15 前記一般式 (X I I) のグリシンエステル誘導体を前記一般式 (V I) のハロゲン化物を用いて、N-エチルジイソプロピルアミン、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下、エタノール、2-ブタノール等のアルコールやN, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒又はそれらの混合溶媒中で、通常室温～100℃で反応を行うか、水素化ナトリウム等の無機塩基の存在下、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中で、通常0℃～100℃で反応を行う。

#### 20 工程 H

前記一般式 (X I) の化合物を前記一般式 (X) のプロモ酢酸誘導体を用いて、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒又はそれらの混合溶媒中で、通常室温～100℃で反応を行う。

#### 25 工程 I

前記一般式 (X I I) または (X I I I) のグリシンエステル誘導体をアルコール、水または含水アルコール中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ等を用いて、通常0℃～50℃で処理することにより行う。

#### 工程 J

前記一般式 (X I I) または (X I I I) のグリシンベンジルエステル誘導体をパラジウム-炭素粉末等のパラジウム系触媒の存在下、アルコール、水等のプロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の非プロトン性溶媒またはそれらの混合溶媒中で、必要に応じて、適宜希塩酸等の酸触媒を加え、通常室温～  
5 50℃で水素雰囲気下常圧にて反応を行う。

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別結晶法、沈澱法、カラムクロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により容易に単離精製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される 3-アミジノアニリン誘導体は、常法に従い、その薬理学的に許容される塩にすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シ  
10 ユウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等  
15 の無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジン、リジン等の有機アミンとの塩を挙げることができる。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

20 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス体の化合物またはトランス体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、不斉炭素を有する化合物にはR配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発  
25 明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のうち、互変異性体が存在する化合物においては、それらの互変異性体のいずれを使用してもよく、それらの混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、強力な活性化血液凝固第X因子阻害活性および抗凝固作用を有する化合物である。また、本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、トロンビン阻害活性が極めて弱く、選択性の高い活性化血液凝固第X因子阻害剤である。

5      本発明の前記一般式（I）で表される化合物は選択的な活性化血液凝固第X因子阻害剤であり、脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後および人工弁置換術後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術（PTCA）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（PTCR）等の血管再建術後の再狭窄および再閉塞、血液体外循環時の血栓形成等の予防または治療剤として、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止剤として、またインフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づく、インフルエンザウイルスの感染予防または治療剤等として非常に有用な化合物である。

15      本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、安全性の高い化合物であり、例えば、ラットを用いた急性毒性試験において、2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-カルボキシメチルオキシベンジル)アミノ]-N-[4-(1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル]アセトアミド二塩酸塩は30mg/kgの静脈内投与でも死亡例は観察されなかった。

20      本発明の前記一般式（I）で表される3-アミノアニリン誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、液剤、貼付剤、軟膏剤、坐剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

25      その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1～5000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01～500mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

## 〔産業上の利用可能性〕

本発明の化合物は、強力かつ選択的な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有しており、血栓・塞栓性疾患の予防または治療に非常に好適である。

5

## 〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明の内容を以下の参考例、実施例及び試験例でさらに詳しく説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

## 10 参考例 1

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン

4-ヒドロキシピペリジン10.0gを2N-水酸化ナトリウム水溶液 100mlに溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル27.3mlを加えて6時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を10%くえん酸水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン19.1gを得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35-1.70 (12H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.75-3.95

20 (3H, m)

## 参考例 2

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

25 水素化ナトリウム (60%油性) 4.5gを乾燥ヘキサンを用いて懸濁し、上澄みを除いた後、氷冷下ジメチルスルホキシド 500mlに溶解した1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン 31.14gを加えてアルゴン雰囲気下室温にて30分間攪拌した。反応混合物に4-クロロニトロベンゼン 24.41gを数回に分割して加え、60℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物をろ

取した後、ヘキサン及びジエチルエーテルで洗浄し、4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン 30.70 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.72-1.86 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m),  
3.63-3.76 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 8.13-8.24 (2H, m)

### 参考例 3

#### 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン 11.87 gをエタノール 150ml及びテトラヒドロフラン 150mlの混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素 780mgを加えて室温にて水素雰囲気下常圧で5時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン 9.75 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.20-3.80 (6H, m),  
4.21-4.30 (1H, m), 6.58-6.67 (2H, m), 6.72-6.80 (2H, m)

### 参考例 4

#### 4-フェニルピペリジン塩酸塩

1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピペリジン塩酸塩 125 gと10%パラジウム炭素 12.0 gをメタノール 1 Lに懸濁し、室温にて水素雰囲気下常圧で5時間攪拌した。不溶物をセライトでろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチルと少量のエタノールに懸濁し、不溶物をろ取し、4-フェニルピペリジン塩酸塩 60.3 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.79-2.01 (4H, m), 2.73-3.08 (3H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 7.10-7.40 (5H, m), 9.18 (2H, br-s)

## 参考例 5

4-フェニル-1-トリフルオロアセチルピペリジン

4-フェニルピペリジン塩酸塩10.0gとトリエチルアミン25mlを塩化メチレン  
5 50mlに加え、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物 8.5mlを滴下した。室温で2時間反  
応させた後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルに懸濁した。  
不溶物をセライトでろ去し、ろ液を水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
及び飽和食塩水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
減圧下濃縮し、4-フェニル-1-トリフルオロアセチルピペリジン 12.45gを  
10 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.63-1.80 (2H, m), 1.90-2.07 (2H, m), 2.74-2.93 (2H, m), 3.17-3.32 (1H,  
m), 4.06-4.21 (1H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 7.11-7.40 (5H, m)

## 15 参考例 6

4-(4-ニトロフェニル)-1-トリフルオロアセチルピペリジン

4-フェニル-1-トリフルオロアセチルピペリジン 123.7gをトリフルオロ  
酢酸 600mlに溶解し、氷冷下硝酸ナトリウム82.0gを加えた。そのまま室温で14  
時間反応させ、不溶物をセライトでろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸  
20 エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水溶液で順次洗  
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテル  
を加えて懸濁させた後、不溶物をろ取し、4-(4-ニトロフェニル)-1-ト  
リフルオロアセチルピペリジン90.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 1.66-1.82 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.81-3.04 (2H, m), 3.20-3.34 (1H,  
m), 4.12-4.25 (1H, m), 4.68-4.80 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.20  
(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

## 参考例 7



4-(4-アミノフェニル)-1-トリフルオロアセチルピペリジン

4-(4-ニトロフェニル)-1-トリフルオロアセチルピペリジン70.5g、10%パラジウム炭素10.0g及び2N-塩酸100mlをメタノール50mlに懸濁し、水素雰囲気下、室温常圧で8時間反応させた。不溶物をセライトでろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で充分アルカリ性にした後、析出物をろ取した。残渣を塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、4-(4-アミノフェニル)-1-トリフルオロアセチルピペリジン60.7gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.50-1.75 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.62-2.76 (1H, m), 2.77-2.91 (1H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 3.61 (2H, br-s), 4.05-4.18 (1H, m), 4.61-4.74 (1H, m), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz)

## 参考例 8

3-スルホ安息香酸エチル

3-スルホ安息香酸モノナトリウム塩40.0gをエタノール400mlに懸濁し、飽和塩化水素-エタノール溶液40mlを加え18時間加熱還流した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、3-スルホ安息香酸エチル40.9gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 4.32 (2H, q, J=7.1Hz), 7.43-7.55 (1H, m), 7.60-8.25 (4H, m)

## 参考例 9

3-エトキシカルボニルベンゼンスルホンクロリド

3-スルホ安息香酸エチル40.9gを塩化チオニル200mlに溶解し、ピリジン1.0ml、N,N-ジメチルホルムアミド0.2mlを加え9時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、水、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、3-エトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド42.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.44 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.69-7.79 (1H, m), 8.18-8.28 (1H, m), 8.38-8.48 (1H, m), 8.66-8.75 (1H, m)

#### 参考例 10

##### 3-スルファモイル安息香酸エチル

- 10 3-エトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド10.0gをジエチルエーテル20mlに溶解し、氷冷下28%アンモニア水50mlに加え、室温で30分間攪拌した。析出物をろ取した後、ジエチルエーテルで洗浄し、3-スルファモイル安息香酸エチル7.87gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.34 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.37 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, br), 7.79-7.89 (1H, m), 8.03-8.12 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 8.36-8.42 (1H, m)

#### 参考例 11

##### 3-エトキシカルボニルベンゼンスルフィン酸

- 20 亜鉛粉末 4.0gを70°Cの熱水30mlに懸濁し、3-エトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド 6.5gを滴下した。発熱がおさまった後、さらに室温で30分間攪拌した。反応混合物に2N-水酸化ナトリウム水溶液15mlを加え、次いで炭酸ナトリウムを加え充分アルカリ性とし、セライトでろ過した。ろ液を濃塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、3-エトキシカルボニルベン
- 25 ゼンスルフィン酸 4.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.41 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.55-7.66 (1H, m), 7.76 (2H, br-s), 7.87-7.96 (1H, m), 8.17-8.25 (1H, m), 8.31-8.38 (1H, m)

## 参考例 1 2

3-メタンスルホニル安息香酸エチル

3-エトキシカルボニルベンゼンスルフィン酸1.06 gをエタノール5 mlに溶解し、氷冷下5 N-水酸化ナトリウム水溶液1.01 ml、よう化メチル0.62 mlを順次加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、3-メタンスルホニル安息香酸エチル 522 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.10 (3H, s), 4.44 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.64-7.73 (1H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.30-8.38 (1H, m), 8.56-8.64 (1H, m)

## 参考例 1 3

3-メタンスルホニルベンジルアルコール

3-メタンスルホニル安息香酸エチル 420 mgをテトラヒドロフラン4 mlに溶解し、水素化ほう素リチウム 120 mgを加え、アルゴン雰囲気下20時間加熱還流した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、3-メタンスルホニルベンジルアルコール 283 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.91 (1H, t, J=5.8 Hz), 3.07 (3H, s), 4.82 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.97 (1H, s)

## 25 参考例 1 4

参考例 1 3と同様の方法により以下の化合物を合成した。

3-スルファモイルベンジルアルコール

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

4.57 (2H, s), 5.30-5.60 (1H, br), 7.25-7.40 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m),  
7.64-7.75 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m)

#### 参考例 15

##### 5 2 - (3 - ホルミルフェニルオキシ) 酢酸メチル

3 - ヒドロキシベンズアルデヒド 10.0 g をジメチルスルホキシド 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 13.0 g を加えた後、ブromo酢酸メチル 8.14 ml を滴下し室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2 - (3 - ホルミルフェニルオキシ) 酢酸メチル 16.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

3.82 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.20-7.41 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.44-7.56 (2H, m), 9.97 (1H, s)

15

#### 参考例 16

参考例 15 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

##### 3 - メトキシメチルオキシベンズアルデヒド

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

3.49 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.26-7.34 (1H, m), 7.42-7.58 (3H, m), 9.98 (1H, s)

##### 4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロベンゾニトリル

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

5.32 (2H, s), 7.21 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.1Hz), 8.15 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

#### 参考例 17

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 2.0 gをN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、tert-ブチルジメチルシリルクロライド2.71 gおよびイミダゾール1.23 gを加え、アルゴン雰囲気下室温で3時間反応させた。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズアルデヒド3.35 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.25 (6H, s), 1.00 (9H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6Hz), 7.79 (2H, d, J=8.6Hz), 9.89 (1H, s)

## 参考例 18

2-(3-ヒドロキシメチルフェニルオキシ) 酢酸メチル

2-(3-ホルミルフェニルオキシ) 酢酸メチル10.0 gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、氷冷下水素化ほう素ナトリウム1.01 gを加えた後、メタノール10 mlを滴下し、アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物に水および2 N-塩酸30mlを加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、2-(3-ヒドロキシメチルフェニルオキシ) 酢酸メチル4.37 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.69 (1H, t, J=6.1Hz), 3.81 (3H, s), 4.61-4.72 (4H, m), 6.83 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 6.92-7.03 (2H, m), 7.23-7.32 (1H, m)

## 参考例 19

参考例 18 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアルコール<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.19 (6H, s), 0.98 (9H, s), 1.54 (1H, t, J=5.8Hz), 4.61 (2H, d, J=5.8Hz),  
6.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz)

5

3-メトキシメチルオキシベンジルアルコール<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.67-1.80 (1H, m), 3.48 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=6.0Hz), 5.18 (2H, s),  
6.93-7.10 (3H, m), 7.23-7.32 (1H, m)

10

## 参考例 20

3-ベンジルオキシベンジルアルコール

3-ヒドロキシベンズアルデヒド25.0g及び炭酸カリウム28.3gをアセトニトリル 150mlに加え、更にベンジルブロマイド26.8mlを滴下し、60℃で4時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をヘキサンで洗浄した後、メタノール 150mlに溶解した。得られた溶液に氷冷下水素化ほう素ナトリウム 3.3gを数回に分割して加え、アルゴン雰囲気下室温で10分間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、3-ベンジルオキシベンジルアルコール32.0gを得た。

15

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

4.67 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.87-7.05 (3H, m), 7.26-7.45 (6H, m)

25

## 参考例 21

2-(3-ブロモメチルフェニルオキシ)酢酸メチル

2-(3-ヒドロキシメチルフェニルオキシ)酢酸メチル4.20g及びトリフェニルホスフィン6.18gを塩化メチレン30mlに溶解し、氷冷下四臭化炭素7.81gを

数回に分割して加えた。アルゴン雰囲気下室温にて15分間反応させた後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、2-（3-ブロモメチルフェニルオキシ）酢酸メチル 5.5 gを得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.81 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m)

#### 参考例 22

10 参考例 21 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

#### 3-メトキシメチルオキシベンジルブロマイド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 3.48 (3H, s), 4.47 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m)

#### 4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルブロマイド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 0.20 (6H, s), 0.98 (9H, s), 4.49 (2H, s), 6.79 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.23-7.30 (2H, m)

#### 3-スルファモイルベンジルブロマイド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 4.51 (2H, s), 4.79 (2H, br-s), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.58-7.66 (1H, m), 7.83-7.90 (1H, m), 7.96 (1H, t,  $J=1.8\text{Hz}$ )

#### 3-メタンスルホニルベンジルブロマイド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.07 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.57 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.66-7.72 (1H, m),

7.85-7.92 (1H, m), 7.95-8.01 (1H, m)

3-ベンジルオキシベンジルプロマイド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

5 4.45 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.89 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.95-7.04 (2H, m), 7.20-7.47 (6H, m)

参考例 23

4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-ブテン

10 4-ベンジルオキシ-2-ブテン-1-オール 950mg及び四臭化炭素2.12gを塩化メチレン80mlに溶解し、トリフェニルホスフィン1.68gを数回に分割して加え、アルゴン雰囲気下室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-ブテン 980mgを得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.99 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, dd,  $J=6.3\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, s), 5.70-5.82 (1H, m), 5.85-5.96 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m)

参考例 24

20 酢酸 4-シアノ-2-ニトロベンジル

酢酸 4-シアノベンジル 5.0gをアセトニトリル 100mlに溶解し、アルゴン雰囲気中で水冷下、テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (85%) 3.1gのアセトニトリル30ml溶液を滴下し、室温で3時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、  
25 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルと少量の塩化メチレンに懸濁し、不溶物をろ取した後、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、酢酸 4-シアノ-2-ニトロベンジル0.95gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.21 (3H, s), 5.57 (2H, s), 7.79 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,



1.7Hz), 8.42 (1H, d, J=1.7Hz)

#### 参考例 25

##### 4-ヒドロキシメチル-3-ニトロベンゾニトリル

- 5 酢酸 4-シアノ-2-ニトロベンジル 2.0g をエタノール 20ml に懸濁し、2N  
-水酸化ナトリウム水溶液 4.8ml を滴下した。室温で 50 分間反応させた後、反応  
混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水溶液  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣  
10 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール-ジエチルエー  
テル-塩化メチレン）で精製し、4-ヒドロキシメチル-3-ニトロベンゾニト  
リル 342mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.20-2.48 (1H, br), 5.14 (2H, s), 7.97 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.6Hz), 8.07  
15 (1H, d, J=8.1Hz), 8.42 (1H, d, J=1.6Hz)

#### 参考例 26

##### 4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-ニトロベンゾニトリル

- 4-ヒドロキシメチル-3-ニトロベンゾニトリル 320mg を N, N-ジメチル  
ホルムアミド 3ml に溶解し、tert-ブチルジメチルシリルクロライド 300mg  
20 及びイミダゾール 150mg を加え、アルゴン雰囲気下室温で 40 分間反応させた。反  
応混合物に水を加え、析出物をろ取し、水洗した。残渣をジエチルエーテルに溶  
解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、4-tert-ブチ  
ルジメチルシリルオキシメチル-3-ニトロベンゾニトリル 512mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

- 25 0.16 (6H, s), 0.97 (9H, s), 5.15 (2H, s), 7.95 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.6Hz),  
8.12 (1H, d, J=8.2Hz), 8.41 (1H, d, J=1.6Hz)

#### 参考例 27

##### 3-アミノ-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンゾニトリル

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-ニトロベンゾニトリル 500mgをエタノールに懸濁し、塩化第一すず・二水和物 770mgを加えた。氷冷下水素化ほう素ナトリウム 130mgを数回に分割して加え、アルゴン雰囲気下室温で2時間反応させた。反応混合物に水を加え、不溶物をろ取した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水溶液で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸 4 mlに溶解し、亜鉛末 910mgを加え、室温で18時間反応させた。反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、析出物をろ取した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水溶液で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、3-アミノ-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンゾニトリル 377mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.08 (6H, s), 0.90 (9H, s), 4.34-4.46 (2H, br), 4.68 (2H, s), 6.89 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

#### 参考例 28

##### 2-(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-シアノフェニルアミノ)酢酸

3-アミノ-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンゾニトリル 300mgをジメチルスルホキシド 3 mlに溶解し、炭酸カリウム 320mg、よう化ナトリウム 210mg及びプロモ酢酸エチル 0.19mlを加え、80°Cで7時間反応させた。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製した。得られたエステルをエタノール 4 mlに溶解し、2N-水酸化ナトリウム水溶液 0.46mlを加え、室温で2時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を希塩酸で酸性とした後、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水溶液で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-5-シアノフェニルアミノ)酢酸 241mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.87 (6H, s), 0.90 (9H, s), 4.01 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.69-5.85 (1H, br), 6.71 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $1.5\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

MS (FAB,  $m/z$ ): 321 ( $M+H$ )

#### 参考例 29

##### 10 4-クロロ-3-ニトロベンズアミド

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸4.72g及び塩化チオニル5.12mlをトルエン3mlに加え、90°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に氷冷下25%アンモニア水溶液15mlを加え、15分間攪拌した。析出物をろ取した後、水で洗浄し、4-クロロ-3-ニトロベンズアミド4.67g得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

7.77 (1H, br-s), 7.90 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, br-s), 8.51 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

#### 参考例 30

20 参考例 29と同様の方法により以下の化合物を合成した。

##### 4-フルオロ-3-ニトロベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

7.65-7.85 (2H, m), 8.25-8.40 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, m)

25

#### 参考例 31

##### 3-アミノ-4-クロロベンズアミド

4-クロロ-3-ニトロベンズアミド3.41g及び二酸化白金30mgを酢酸80mlに加え、室温にて水素雰囲気下常圧で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減

圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出物をろ取り、飽和食塩水で洗浄し、3-アミノ-4-クロロベンズアミド2.21gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

5.48 (2H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 7.15-7.32 (3H, m), 7.81  
5 (1H, br-s)

### 参考例 3 2

#### 4-メチル-3-トリフルオロアセチルアミノベンゾニトリル

3-アミノ-4-メチルベンズアミド2.87gをピリジン15mlに溶解し、氷冷下  
10 トリフルオロ酢酸無水物 8.1mlを滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に希塩酸  
を加え酸性とし、析出物をろ取した後、水で洗浄し、4-メチル-3-トリフル  
オロアセチルアミノベンゾニトリル2.90gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.39 (3H, s), 7.38 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 7.86  
15 (1H, br-s), 8.18 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ )

### 参考例 3 3

参考例 3 2 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

#### 20 4-クロロ-3-トリフルオロアセチルアミノベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.49 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, br-s),  
8.72 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )

### 25 参考例 3 4

#### 3-トリフルオロアセチルアミノベンゾニトリル

3-アミノベンゾニトリル 1.0gをピリジン10mlに溶解し、氷冷下、トリフル  
オロ酢酸無水物2.13gを滴下し、室温で1時間反応させた。反応混合物を減圧下  
濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、1N-塩酸及び飽和食塩水溶液で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、3-トリフル  
オロアセチルアミノベンゾニトリル1.58gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.50-7.59 (2H, m), 7.80 (1H, dt,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 7.92-8.15 (2H, m)

5

### 参考例 35

#### 4-フルオロ-3-トリフルオロアセチルアミノベンゾニトリル

4-フルオロ-3-ニトロベンズアミド 640mg及び二酸化白金 5mgを酢酸10ml  
に加え、室温にて水素雰囲気下常圧で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を  
減圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ取  
し、飽和食塩水溶液で洗浄した。得られた残渣にピリジン 5mlを加え、氷冷下ト  
リフルオロ酢酸無水物を滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸  
性とし、析出物をろ取し、水で洗浄し、4-フルオロ-3-トリフルオロアセチ  
ルアミノベンゾニトリル 312mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.20-7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.15 (1H, br-s), 8.70 (1H, dd,  
 $J=7.1\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ )

### 参考例 36

#### 2-(5-シアノ-2-メチルフェニルアミノ)酢酸

水素化ナトリウム (60%油性) 0.52gを乾燥ヘキサンに懸濁して上澄みを除き、  
アルゴン雰囲気中氷冷下4-メチル-3-トリフルオロアセチルアミノベンゾニ  
トリル1.97gのジメチルスルホキシド50ml溶液を加え、さらにプロモ酢酸エチル  
1.44mlを加え、60℃にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエー  
テルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
た後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にメタノール20mlと1N-水酸化ナトリ  
ウム水溶液30mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加えて酸  
性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、2-(5-シアノ-2-メチル

フェニルアミノ) 酢酸0.93 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

2.16 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.71 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  
1.5Hz), 7.16 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ )

5

### 参考例 3 7

参考例 3 6 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

### 2 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェニルアミノ) 酢酸

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

3.94 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.15-6.30 (1H, m), 7.00-7.13 (2H, m), 7.25 (1H,  
dd,  $J=11.8\text{Hz}$ , 8.2Hz), 12.69 (1H, br-s)

### 2 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェニルアミノ) 酢酸

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

3.99 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.95-7.08 (2H, m), 7.47  
(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 12.78 (1H, br-s)

### 参考例 3 8

### 20 3 - メチルアミノベンゾニトリル

3 - トリフルオロアセチルアミノベンゾニトリル 950mg をアセトン15ml に溶解し、  
よう化メチル2.67 g を加え、加熱還流下水酸化カリウム粉末1.05 g を加え、  
そのまま10分間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にエタノール10  
ml と水 5 ml を加え、10分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、  
25 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
溶媒を減圧留去し、3 - メチルアミノベンゾニトリル 550mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.85 (3H, s), 3.75-4.27 (1H, br), 6.75-6.82 (2H, m), 6.96 (1H, dt,  
 $J=7.5\text{Hz}$ , 1.2Hz), 7.19-7.28 (1H, m)

## 参考例 39

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - メチルアミノ] 酢酸

3 - メチルアミノベンゾニトリル 545mg をジメチルスルホキシド 15ml に溶解し、  
5 炭酸カリウム 570mg 及びプロモ酢酸エチル 828mg を加え、75℃ で 14 時間反応させた。  
反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた  
残渣をエタノール 10ml に溶解し、2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 4.0ml を加え、  
室温で 22 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に 1 N - 水酸化ナト  
10 リウム水溶液を加え充分アルカリ性とし、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1 N -  
塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、2 - [N - (3 - シアノ  
フェニル) - N - メチルアミノ] 酢酸 385mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 3.09 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.85-6.93 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.24-  
7.35 (1H, m)

## 参考例 40

3 - アミノ - 4 - ベンジルオキシベンゾニトリル

20 4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロベンゾニトリル 1.57 g をエタノールに溶解し、  
5%白金 - 炭素 100mg を加えて室温にて水素雰囲気下常圧で 3 時間攪拌した。不  
溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、3 - アミノ - 4 - ベンジルオキシベンゾニ  
トリル 1.30 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 4.03 (2H, br-s), 5.13 (2H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=2.0$   
Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7.31-7.46 (5H, m)

## 参考例 41

2 - (3 - シアノフェニルアミノ) 酢酸ベンジル

3-アミノベンゾニトリル1.03gおよび炭酸カリウム 2.4gをN, N-ジメチルホルムアミド20mlに加えた後、プロモ酢酸ベンジル 1.8mlを滴下し、60℃で18時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、2-（3-シアノフェニルアミノ）酢酸ベンジル1.03g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
3.95 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.46-4.60 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.20-7.45 (6H, m)

#### 参考例 4 2

参考例 4 1 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

#### 2-（2-ベンジルオキシ-5-シアノフェニルアミノ）酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1.30 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.91 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.97-5.21 (3H, m), 6.65 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7.27-7.50 (5H, m)

20

#### 2-（3-シアノフェニルアミノ）酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1.32 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.48-4.62 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m)

25

#### 参考例 4 3

2-〔N-（3-シアノフェニル）-N-（2-メチルアリル）アミノ〕酢酸エチル



2-(3-シアノフェニルアミノ)酢酸エチル 500mgを2-ブタノール10mlに溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン 0.7ml、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン0.48ml及びよう化テトラブチルアンモニウム1.36gを加えて、120℃で45時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に希塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(2-メチルアリル)アミノ]酢酸エチル 250mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.75 (3H, d, J=0.4Hz), 3.88 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.1Hz), 4.79-4.86 (1H, m), 4.88-4.94 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m)

#### 15 参考例 4 4

参考例 4 3 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

#### 2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(4-エチルベンジル)アミノ]酢酸エチル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.24 (3H, t, J=7.6Hz), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 2.64 (2H, q, J=7.6Hz), 4.08 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.1Hz), 4.61 (2H, s), 6.84-6.91 (2H, m), 7.01 (1H, dt, J=7.6Hz, 1.1Hz), 7.11-7.30 (5H, m)

#### 25 2-[N-(3-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]酢酸エチル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 4.07 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.1Hz), 4.60 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.75-7.48 (13H, m)

## 参考例 4 5

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - メチル - 2 - ブテニル) アミノ] 酢酸

- 5        2 - (3 - シアノフェニルアミノ) 酢酸エチル 0.91 g を N, N - ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (60% 油性) 214 mg を加え、アルゴン雰囲気下 15 分間攪拌した。反応混合物に 1 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ブテン 0.64 ml をゆっくり滴下し、2 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
10   飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル - ヘキサン) で精製した。得られたエステルにメタノール 5 ml と 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで洗浄し、水層に希塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を  
15   飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、  
2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - メチル - 2 - ブテニル) アミノ] 酢酸 0.72 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 1.69 (6H, s), 3.95 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, s), 5.10-5.23 (1H, m),  
20   6.85-7.05 (3H, m), 7.26-7.37 (1H, m), 12.30-13.00 (1H, br)

## 参考例 4 6

参考例 4 5 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

25    2 - [N - アリル - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 4.00 (2H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, s), 5.00-5.25 (2H, m), 5.71-5.92 (1H, m),  
6.80-7.05 (3H, m), 7.18-7.37 (1H, m)

## 参考例 47

2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(4-エチルベンジル)アミノ〕酢酸

2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(4-エチルベンジル)アミノ〕酢酸エチル 420mgをエタノール 5mlに溶解し、2N-水酸化ナトリウム水溶液 1.3mlを加え、室温で13時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を1N-塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(4-エチルベンジル)アミノ〕酢酸 350mgを得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, t, J=7.6Hz), 2.65 (2H, q, J=7.6Hz), 4.15 (2H, s), 4.56-4.66 (2H, m), 6.87-6.93 (2H, m), 7.04 (1H, dt, J=7.6Hz, 1.0Hz), 7.15 (2H, d, J=8.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.32 (1H, m)

## 15 参考例 48

2-(3-シアノフェニルアミノ)酢酸

2-(3-シアノフェニルアミノ)酢酸エチル80.0gにメタノール 100mlと1N-水酸化ナトリウム水溶液 500mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、2-(3-シアノフェニルアミノ)酢酸64.3gを得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

3.99 (2H, s), 6.78-6.87 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m)

## 25 参考例 49

参考例 48と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2-(2-ベンジルオキシ-5-シアノフェニルアミノ)酢酸

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:

3.92 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.73-6.83 (1H, m), 6.95-7.12 (2H, m), 7.27-7.55 (5H, m), 11.50-13.50 (1H, br)

#### 参考例 50

5 2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(2-メチルアリル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド

2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(2-メチルアリル)アミノ]酢酸エチル 250mgにメタノール1mlと1N-水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣と4-イソプロポキシアニリン 135mgを塩化メチレン30mlに溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 213mgを数回に分割して加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え充分に酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(2-メチルアリル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド 223mgを得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.30 (6H, d, J=6.1Hz), 1.79 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.05 (2H, s), 4.40-4.55 (1H, m), 4.73 (1H, s), 4.99 (1H, s), 6.79-6.88 (2H, m), 6.89-7.00 (2H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.90 (1H, br-s)

25 参考例 51

参考例 50 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2-[N-(3-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.30 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, s), 4.39-4.55 (1H, m), 4.66 (2H, s),  
5.02 (2H, s), 6.73-7.50 (17H, m), 7.76 (1H, br-s)

5 参考例 52

2-[N-(1-tert-ブトキシカルボニルイミダゾール-4-イルメチル)  
]-N-(3-シアノフェニル)アミノ]酢酸ベンジル

4-ヒドロキシメチルイミダゾール塩酸塩 2.5gと二炭酸ジ-tert-ブチ  
ル4.46gを塩化メチレン30mlに懸濁し、トリエチルアミン 5.4mlを加え、室温で  
10 5時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え  
氷冷し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をヘキサンで懸濁し、不  
溶物をろ取した。得られた残渣を塩化メチレン30mlに溶解し、氷冷下トリフェニ  
ルホスフィン5.02gを加え、更に四臭化炭素6.44gを数回に分割して加え、アル  
ゴン雰囲気下室温で1時間反応させた。反応混合物を約半量まで減圧下濃縮し、  
15 濃縮液にジエチルエーテルを加え懸濁させ、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃  
縮し、残渣をジエチルエーテル-ヘキサン混合溶媒に懸濁し、不溶物をろ去した。  
ろ液を約3分の1の量まで減圧下濃縮後、速やかに2-ブタノール30mlを加え、  
さらに2-(3-シアノフェニルアミノ)酢酸ベンジル 1.8g、よう化ナトリウ  
ム2.61g及びN-エチルジイソプロピルアミン 3.0mlを加え、60℃で5時間反応  
20 させた。反応混合物にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃  
縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエ  
ーテル-塩化メチレン) で精製し、2-[N-(1-tert-ブトキシカルボ  
ニルイミダゾール-4-イルメチル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]酢  
酸ベンジル 928mgを得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.61 (9H, s), 4.19 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.87-6.95 (2H,  
m), 7.02 (1H, dt,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $1.1\text{Hz}$ ), 7.22-7.43 (7H, m), 8.03 (1H, d,  
 $J=1.3\text{Hz}$ )

## 参考例 53

2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(4-イミダゾリルメチル)アミノ〕  
酢酸ベンジル

2-〔N-(1-tert-ブトキシカルボニルイミダゾール-4-イルメチル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ〕酢酸ベンジル 300mgを酢酸エチル 6  
5 mlに溶解し、2N-塩酸 0.7mlを加え、60℃で10時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(4-イミダゾリルメチル)アミノ〕酢  
10 酸ベンジル 199mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

4.22 (2H, s), 4.62 (2H, br-s), 5.24 (2H, br-s), 6.65-7.10 (4H, m), 7.15-7.70 (7H, m), 8.90-11.30 (1H, br)

## 15 参考例 54

2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(1-メチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ〕酢酸ベンジル

2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(4-イミダゾリルメチル)アミノ〕酢酸ベンジル 199mg、よう化メチル43 $\mu$ l 及び炭酸カリウム87mgをN,N-ジメチルホルムアミド 2mlに懸濁し、室温で15時間反応させた。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル  
20 カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、2-〔N-(3-シアノフェニル)-N-(1-メチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ〕酢酸ベンジル33mgを得た。  
25

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

3.60 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.74 (1H, br-s), 6.88-6.95 (2H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.20-7.42 (7H, m)

## 参考例 55

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イル  
メチル) アミノ] 酢酸

5 2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イ  
ルメチル) アミノ] 酢酸ベンジル55mgおよび10%パラジウム炭素 (50%含水) 22  
mgをメタノール1mlとテトラヒドロフラン2mlの混合溶媒に懸濁し、室温にて水  
素雰囲気下常圧で1時間攪拌した。不溶物をセライトでろ去し、ろ液を減圧下濃  
縮し、残渣をジエチルエーテルに懸濁した。上澄みを捨て、沈殿物を減圧下乾燥  
し、2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - メチルイミダゾール - 4 -  
10 イルメチル) アミノ] 酢酸36mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

3.76 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.73-7.07 (4H, m), 7.47(1H, s)

## 参考例 56

15 参考例 55 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - メチルイミダゾール - 4  
- イルメチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] 酢酸

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

20 1.64 (9H, s), 2.52 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.55 (2H, s), 6.65 (1H, br-s),  
6.78-6.84 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.22-7.33 (1H, m), 8.06 (1H, s)

2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニルイミダゾール - 4 - イルメチル  
) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] 酢酸

25  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.65 (9H, s), 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 6.83-6.90  
(1H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 8.10  
(1H, d, J=1.1Hz)

## 参考例 5 7

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - プロピルイミダゾール - 4 - イルメチル) アミノ] 酢酸

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (4 - イミダゾリルメチル) アミノ]  
5 ] 酢酸ベンジル 177mgをN, N - ジメチルホルムアミド 1 mlに溶解し、炭酸カリウム 134mgおよびよう化プロピル 0.05mlを加え、30°Cで22時間反応させた。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール - ジエチルエーテル - 塩化メチレン）で精製した。得られたエステルと10%パラジウム炭素 4  
10 mgをメタノール 1 mlとテトラヒドロフラン 1 mlの混合溶媒に懸濁し、室温にて水素雰囲気下常圧で3時間攪拌した。不溶物をセライトでろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで懸濁させ、不溶物をろ取し、2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - プロピルイミダゾール - 4 - イルメチル) アミノ] 酢酸 18mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.76-1.93 (2H, m), 3.87-3.99 (2H, m), 4.21-4.38 (2H, br), 4.62 (2H, br-s), 6.72-7.03 (4H, m), 7.45-7.55 (1H, m)

## 20 参考例 5 8

2 - (3 - シアノフェニルアミノ) - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

2 - (3 - シアノフェニルアミノ) 酢酸 2.20 g 及び 4 - イソプロピルアニリン 1.88mlを塩化メチレン 80mlに溶解し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 2.88 g を数回に分割して加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え十分に酸性とし、塩化メチレンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルより再結晶し、2 - (3 - シアノフェニルアミノ) - N - (4 - イソプロピルフェニル)



ル) アセトアミド 3.01 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.79-2.94 (1H, m), 3.93 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.62-  
4.74 (1H, m), 6.82-6.93 (2H, m), 7.05-7.35 (4H, m), 7.42 (2H, d,  
5  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, br-s)

#### 参考例 5 9

参考例 5 8 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

10 2 - (3 - シアノフェニルアミノ) - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピ  
ペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.55-1.75 (2H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.72-2.91 (2H, m), 3.16-3.28 (1H,  
m), 3.94 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.07-4.19 (1H, m), 4.62-4.77 (2H, m), 6.85-  
15 6.94 (2H, m), 7.06-7.20 (3H, m), 7.25-7.36 (1H, m), 7.47 (2H, d,  
 $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, s)

20 2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニルイミダゾール - 4 - イルメチル)  
] - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル)  
アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.66 (9H, s), 2.80-2.94 (1H, m), 4.20 (2H, s),  
4.61 (2H, s), 6.87-6.97 (2H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.5$   
Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ),  
25 8.08 (1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 11.11 (1H, s)

2 - (N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - プロピルイミダゾール - 4 - イ  
ルメチル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

0.94 (3H, t, J=7.4Hz), 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.74-1.91 (2H, m), 2.75-2.92 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=7.1Hz), 4.21 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.87-7.08 (4H, m), 7.12-7.29 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=1.2Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 11.74 (1H, s)

5

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イルメチル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 2.78-2.91 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.21 (2H, s),  
10 4.61 (2H, s), 6.87-7.06 (4H, m), 7.13-7.35 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 11.71 (1H, s)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - メチル - 2 - ブテニル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.45-1.85 (8H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.73-2.92 (2H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.03 (2H, d, J=8.3Hz), 4.08-4.20 (1H, m), 4.62-4.75 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.90-7.52 (8H, m), 8.12 (1H, br-s)

20

2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニルイミダゾール - 4 - イルメチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.31 (6H, d, J=6.1Hz), 1.65 (9H, s), 4.19 (2H, s), 4.44-4.54 (1H, m),  
25 4.61 (2H, s), 6.81-6.96 (4H, m), 7.01-7.09 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=1.1Hz), 7.54 (2H, d, J=9.0Hz), 8.07 (1H, d, J=1.1Hz), 11.04 (1H, br-s)

2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - メチルイミダゾール - 4 -  
イルメチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロポ  
キシフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

5 1.31 (6H, d, J=6.1Hz), 1.65 (9H, s), 2.52 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.42-  
4.57 (3H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 6.99-7.06 (1H, m),  
7.20-7.30 (1H, m), 7.55 (2H, d, J=9.0Hz), 8.03 (1H, s), 11.32 (1H, br-s)

2 - (3 - シアノフェニルアミノ) - N - (4 - イソプロポキシフェニル) アセ  
トアミド

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

10 1.31 (6H, d, J=6.0Hz), 3.93 (2H, d, J=5.3Hz), 4.42-4.56 (1H, m), 4.58-  
4.69 (1H, m), 6.80-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.27-7.43 (3H, m),  
8.05 (1H, br-s)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - メチル - 2 - ブテニル) アミノ  
] - N - (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

15 1.31 (6H, d, J=6.0Hz), 1.72-1.81 (6H, m), 3.96 (2H, s), 4.03 (2H, d,  
20 J=6.6Hz), 4.43-4.57 (1H, m), 5.19-5.29 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=9.0Hz),  
6.92-6.99 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.08-7.15 (1H, m), 7.30-7.40 (3H,  
m), 8.03 (1H, br-s)

2 - [N - アリル - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロ  
ポキシフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

25 1.31 (6H, d, J=6.1Hz), 4.02 (2H, s), 4.09 (2H, d, J=5.1Hz), 4.43-4.55  
(1H, m), 5.17-5.37 (2H, m), 5.80-5.96 (1H, m), 6.76-7.43 (8H, m), 7.96  
(1H, br-s)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - メチルアミノ] - N - (4 - イソプロ  
ピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 5 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 2.82-2.94 (1H, m), 3.14 (3H, s), 4.00 (2H, s),  
6.95-7.01 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.32-7.45 (3H,  
m), 8.01 (1H, br-s)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - メチルアミノ] - N - (4 - イソプロ  
ポキシフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 10 1.31 (6H, d, J=6.1Hz), 3.13 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.43-4.56 (1H, m),  
6.84 (2H, d, J=9.0Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.12-7.17  
(1H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.93 (1H, br-s)

15

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (4 - エチルベンジル) アミノ] - N  
- (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 20 1.23 (3H, t, J=7.6Hz), 1.30 (6H, d, J=6.0Hz), 2.65 (2H, q, J=7.6Hz),  
4.10 (2H, s), 4.42-4.53 (1H, m), 4.67 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=9.0Hz),  
7.02 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.8Hz), 7.06-7.27 (8H, m), 7.30-7.40 (1H, m),  
7.75 (1H, s)

N - [4 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ)  
フェニル] - 2 - (2 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 5 - シ  
アノフェニルアミノ) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 25 0.11 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.65-1.79 (2H, m), 1.83-1.96  
(2H, m), 3.26-3.39 (2H, m), 3.62-3.77 (2H, m), 3.95 (2H, d, J=5.6Hz),

4.37-4.47 (1H, m), 4.80 (2H, s), 5.93 (1H, t, J=5.6Hz), 6.78-6.83 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=9.0Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=7.6Hz), 7.38 (2H, d, J=9.0Hz), 8.06 (1H, s)

5 2 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - シアノフェニルアミノ) - N - [4 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.46 (9H, s), 1.65-1.79 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 3.26-3.38 (2H, m),  
10 3.62-3.75 (2H, m), 3.91 (2H, d, J=5.7Hz), 4.36-4.46 (1H, m), 5.10-5.20 (3H, m), 6.76 (1H, d, J=1.9Hz), 6.83-6.97 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.9Hz), 7.35-7.50 (7H, m), 8.18 (1H, br-s)

15 N - [4 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 2 - (5 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.83-1.98 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.26-3.39 (2H, m), 3.61-3.75 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=5.2Hz), 4.36-4.49 (1H, m), 4.56 (1H, t, J=5.2Hz), 6.75 (1H, d, J=1.3Hz), 6.88 (2H, d, J=9.0Hz),  
20 7.06 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.3Hz), 7.19 (1H, d, J=7.6Hz), 7.41 (2H, d, J=9.0Hz), 7.99 (1H, s)

25 N - [4 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 2 - (2 - クロロ - 5 - シアノフェニルアミノ) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.47 (9H, s), 1.67-1.80 (2H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.00 (2H, d, J=5.3Hz), 4.38-4.48 (1H, m), 5.30 (1H, t, J=5.3Hz), 6.81-6.95 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=8.1Hz, 1.8Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.89 (1H, br-s)

2 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - N - (4 - イソプロポキシ  
フェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 5 1.32 (6H, d, J=6.1Hz), 3.97 (2H, d, J=5.5Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 4.85-  
4.95 (1H, m), 6.82-6.95 (3H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 7.40 (2H, d,  
J=9.0Hz), 7.93 (1H, br-s)

N - [4 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ)  
フェニル] - 2 - (3 - シアノフェニルアミノ) アセトアミド

10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 1.25-1.60 (11H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.55-3.75 (2H,  
m), 3.89 (2H, d, J=6.2Hz), 4.37-4.55 (1H, m), 6.43-6.57 (1H, m), 6.82-  
7.02 (5H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.8Hz), 9.87 (1H, s)

15

参考例 60

参考例 52 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - メチルイミダゾール - 4  
- イルメチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] 酢酸ベンジル

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.61 (9H, s), 2.35 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.17 (2H, s),  
6.98-7.06 (3H, m), 7.22-7.42 (6H, m), 7.98 (1H, s)

25

2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - メチルイミダゾール - 4  
- イルメチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリ  
フルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.59-1.77 (11H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.71-2.91 (2H, m),

3.18-3.29 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.64-4.74 (1H, m), 6.71-6.80 (1H, m), 6.81-6.87 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.6Hz), 8.04 (1H, s), 11.48 (1H, s)

5

2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - メチルイミダゾール - 4 - イルメチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10

1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 1.65 (9H, s), 2.52 (3H, s), 2.80-2.93 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.74-6.80 (1H, m), 6.82-6.89 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 8.04 (1H, s), 11.31 (1H, br-s)

15

#### 参考例 61

2 - (3 - シアノフェニルアミノ) - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アセトアミド

20

N - [4 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 2 - (3 - シアノフェニルアミノ) アセトアミド 330mg をエタノール30mlと塩化メチレン20mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素ガスを導入し、沈澱を析出させた後、室温で10時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をピリジン4mlに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物0.12mlを滴下した後、室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、2 - (3 - シアノフェニルアミノ) - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アセトアミド 290mgを得た。

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.88-2.01 (4H, m), 3.60-3.82 (3H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.57-4.63 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=8.9Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.54-7.64

(1H, m), 7.71-7.83 (3H, m)

#### 参考例 6 2

5 2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - エトキシカルボニルメチルオキシベンジル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド

2 - (3 - シアノフェニルアミノ) - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド 6.14 g、2 - (3 - ブロモメチルフェニルオキシ) 酢酸メチル 5.5 g 及びよう化ナトリウム 2.57 g をエタノール  
10 100ml に懸濁し、N - エチルジイソプロピルアミン 3.73ml を加え、16 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、希塩酸及び飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラ  
15 ヒドロフラン - 塩化メチレン - ヘキサン) で精製し、2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - エトキシカルボニルメチルオキシベンジル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド 4.69 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.73 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.72-2.91  
20 (2H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 4.05-4.19 (3H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz),  
4.59 (2H, s), 4.63-4.74 (3H, m), 6.77-6.90 (3H, m), 6.97-7.06 (2H, m),  
7.10-7.19 (3H, m), 7.23-7.42 (4H, m), 7.83 (1H, br-s)

#### 参考例 6 3

25 参考例 6 2 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2 - [N - (3 - ベンジルオキシベンジル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:



1. 21 (6H, d, J=6.9Hz), 2. 78-2. 92 (1H, m), 4. 08 (2H, s), 4. 67 (2H, s),  
5. 02 (2H, s), 6. 78-6. 85 (2H, m), 6. 89-7. 18 (6H, m), 7. 23-7. 40 (9H, m),  
7. 82 (1H, br-s)

5 2 - [N - (3 - クロロベンジル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N -  
- (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1. 17 (6H, d, J=6.9Hz), 2. 76-2. 90 (1H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 73 (2H, s),  
6. 92 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6. 98-7. 08 (2H, m), 7. 18 (2H, d, J=8.5Hz),  
10 7. 24-7. 43 (5H, m), 7. 49 (2H, d, J=8.5Hz), 10. 02 (1H, s)

2 - [N - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ブテニル) - N - (3 - シアノフェニル)  
] アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 1. 15-1. 25 (6H, m), 2. 80-2. 94 (1H, m), 3. 92-4. 19 (6H, m), 4. 48-4. 60 (2H,  
m), 5. 60-6. 00 (2H, m), 6. 92-7. 42 (13H, m), 8. 02 (1H, br-s)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - シクロプロピルメチルアミノ] - N -  
[4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトア  
20 ミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0. 20-0. 35 (2H, m), 0. 40-0. 55 (2H, m), 0. 99-1. 12 (1H, m), 1. 49-1. 66 (2H,  
m), 1. 80-1. 95 (2H, m), 2. 75-3. 02 (2H, m), 3. 88-4. 01 (1H, m), 4. 25 (2H,  
s), 4. 35-4. 47 (1H, m), 6. 92-7. 10 (3H, m), 7. 19 (2H, d, J=8.6Hz), 7. 26-  
25 7. 38 (1H, m), 7. 50 (2H, d, J=8.6Hz), 9. 93 (1H, s)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - メトキシメチルオキシベンジル)  
] アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フ  
ェニル] アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.58-1.75 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.06-4.18 (3H, m), 4.62-4.73 (3H, m), 5.14 (2H, s), 6.82-6.94 (2H, m), 6.96-7.18 (6H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.87 (1H, br-s)

5

2 - [N - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ブテニル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10

1.60-1.75 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.08-4.20 (5H, m), 4.56 (2H, s), 4.63-4.75 (1H, m), 5.60-5.70 (1H, m), 5.88-5.99 (1H, m), 6.91-7.47 (13H, m), 8.08 (1H, br-s)

2 - [N - (3 - クロロベンジル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド

15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.50-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.25-4.50 (3H, m), 4.73 (2H, s), 6.86-7.10 (3H, m), 7.15-7.60 (9H, m), 10.04 (1H, s)

20

2 - [N - (2 - ブロモベンジル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=7.5Hz), 7.13-7.40 (6H, m), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.9Hz), 10.01 (1H, s)

2 - [N-ベンジル-N-(3-シアノフェニル)アミノ] - N-(4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 1.46 (9H, s), 1.66-1.78 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 3.27-3.36 (2H, m),  
3.62-3.73 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.36-4.46 (1H, m), 4.72 (2H, s), 6.85  
(2H, d, J=9.0Hz), 6.99-7.16 (3H, m), 7.19-7.43 (8H, m), 7.80 (1H, s)

10 2 - [N-ベンジル-N-(3-シアノフェニル)アミノ] - N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.30 (6H, d, J=6.1Hz), 4.11 (2H, s), 4.45-4.53 (1H, m), 4.71 (2H, s),  
6.82 (2H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 7.19-7.42 (8H, m), 7.77 (1H,  
br-s)

15

2 - [N-(3-シアノフェニル) - N-(3-メトキシカルボニルベンジル)アミノ] - N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.30 (6H, d, J=6.1Hz), 3.90 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.41-4.55 (1H, m),  
20 4.75 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=9.0Hz), 6.97-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d,  
J=7.6Hz), 7.27-7.49 (5H, m), 7.77 (1H, br-s), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, d,  
J=7.5Hz)

25

2 - [N-(4-クロロベンジル) - N-(3-シアノフェニル)アミノ] - N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.71 (2H, s),  
6.92 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz), 6.98-7.07 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz),  
7.25-7.45 (5H, m), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 10.00 (1H, s)

2 - [N - (2-クロロベンジル) - N - (3-シアノフェニル) アミノ] - N - (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 5 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.75 (2H, s),  
6.82-6.90 (1H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=8.7Hz), 7.22-7.38 (4H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 10.02 (1H, s)

2 - [N - (3-シアノフェニル) - N - (3, 4-ジクロロベンジル) アミノ] - N - (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 10 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.73 (2H, s),  
6.87-6.95 (1H, m), 6.98-7.08 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 10.03 (1H, s)

15

2 - [N - (3-シアノフェニル) - N - シクロプロピルメチルアミノ] - N - (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 20 0.25-0.35 (2H, m), 0.43-0.55 (2H, m), 0.95-1.30 (7H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 4.26 (2H, s), 6.92-7.13 (3H, m), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.5Hz), 9.93 (1H, s)

2 - [N - (3-シアノフェニル) - N - (3-メタンシルホニルベンジル) アミノ] - N - (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

- 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 3.19 (3H, s), 4.35 (2H, s),  
4.84 (2H, s), 6.90-7.00 (1H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.38 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 7.58-7.72 (2H, m),  
7.82 (1H, d, J=7.4Hz), 7.88 (1H, s), 10.04 (1H, s)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - スルファモイルベンジル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

5 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.81 (2H, s),  
6.90-6.98 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.40  
(3H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.67-7.79 (2H, m), 10.03 (1H, s)

2 - [N - ベンジル - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 1.50-1.67 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.26-3.42 (1H, m),  
3.88-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.37-4.50 (1H, m), 4.72 (2H, s),  
15 6.90-7.05 (3H, m), 7.15-7.40 (8H, m), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 10.02 (1H, s)

#### 参考例 64

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (4 - イミダゾリルメチル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

20 2 - [N - (1 - tert - ブトキシカルボニルイミダゾール - 4 - イルメチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド 254mg をメタノール 5 ml に溶解し、2 N - 塩酸 0.6 ml を加え、室温で 4.5 時間反応させた。反応混合物に水を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、析出物をろ取した。残渣を塩化メチレンに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (4 - イミダゾリルメチル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド 188mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 1.22 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.80-2.93 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.67 (2H, s),

6.88-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=7.3Hz), 7.10 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz), 7.20-7.31 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 7.67 (1H, s), 9.17-9.29 (1H, m), 11.60 (1H, br-s)

5 参考例 6 5

2-[N-(1-tert-ブトキシカルボニルメチルイミダゾール-4-イルメチル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

10 2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(4-イミダゾリルメチル)アミノ]  
]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド80mg、プロモ酢酸tert-  
ブチル38μl 及び炭酸カリウム44mgをN, N-ジメチルホルムアミド1mlに懸  
濁し、室温で3時間反応させた。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽  
出し、有機層を水及び飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾  
燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
15 (溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、2-[N-(1-tert-  
ブトキシカルボニルメチルイミダゾール-4-イルメチル)-N-(3-シアノ  
フェニル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド90mgを得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.49 (9H, s), 2.80-2.91 (1H, m), 4.21 (2H, s),  
4.60 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.87-7.03 (4H, m), 7.15 (2H, d, J=8.5Hz),  
7.20-7.30 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=1.2Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 11.61  
(1H, br-s)

25 参考例 6 6

参考例 6 5と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2-[N-(3-シアノフェニル)-N-[1-(4-メチルベンジル)イミダ  
ゾール-4-イルメチル]アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセト

アミド<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 2.36 (3H, s), 2.77-2.93 (1H, m), 4.20 (2H, s),  
 4.60 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.85-6.94 (3H, m), 6.99 (1H, d, J=7.6Hz),  
 5 7.06 (2H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.30 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.60 (2H, d,  
 J=8.5Hz), 11.72 (1H, s)

2-[N-(3-シアノフェニル)-N-[1-(4-ヒドロキシベンジル)イ  
 ミダゾール-4-イルメチル]アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)ア  
 セトアミド

10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.59 (2H, s),  
 5.05 (2H, s), 5.22 (1H, br-s), 6.81-7.02 (6H, m), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz),  
 7.16 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19-7.30 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (2H, d,  
 15 J=8.6Hz), 11.71 (1H, s)

MS (FAB, m/z): 480 (M+H)

## 参考例 67

2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(3-ヒドロキシベンジル)アミノ]  
 -N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

20

2-[N-(3-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-シアノフェニル)ア  
 ミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド 450mgをエタノール 5  
 mlに溶解し、10%パラジウム炭素50mgを加えて室温にて水素雰囲気下常圧で2時  
 間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、2-[N-(3-シアノフ  
 25 ェニル)-N-(3-ヒドロキシベンジル)アミノ]-N-(4-イソプロピル  
 フェニル)アセトアミド 300mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.63 (2H, s),  
 6.59-6.76 (3H, m), 6.90-7.55 (9H, m), 9.38 (1H, s), 9.99 (1H, s)

## 参考例 68

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - メトキシカルボニルメチルオキシ  
ベンジル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

- 5        2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - ヒドロキシベンジル) アミノ]  
         - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド 300mg および炭酸カリウム  
         104mg をアセトニトリル 15ml に加え、さらにプロモ酢酸メチル 0.08ml を滴下し、  
         60°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出  
         した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無  
10        水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル  
         カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル - ヘキサン）で精製し、2 -  
         [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - メトキシカルボニルメチルオキシベ  
         ンジル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド 312mg を得  
         た。

- 15        <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  
         1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 2.80-2.95 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, s),  
         4.61 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.75-7.46 (12H, m), 7.83 (1H, br-s)

## 参考例 69

- 20        2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - [3 - (2 - ヒドロキシエチルオキシ  
         ベンジル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミ  
         ド

- 2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - エトキシカルボニルメチルオ  
         キシベンジル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン -  
25        4 - イル) フェニル] アセトアミド 1.0g、水素化ほう素ナトリウム 287mg 及び  
         塩化リチウム 320mg をテトラヒドロフラン 15ml に懸濁し、エタノール 15ml を加え  
         た後、アルゴン雰囲気下室温で 20 時間反応させた。反応混合物に水を加え、酢酸  
         エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム  
         で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアミノプロピル化シリカゲルカ



ラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール-塩化メチレン）で精製し、2-  
 -[N-(3-シアノフェニル)-N-[3-(2-ヒドロキシエチルオキシ)  
 ベンジル]アミノ]-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル]アセトアミド  
 372mgを得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.38-1.42 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 3.63-3.73 (2H,  
 m), 3.94 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.82 (1H, t,  
 $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.78-7.05 (6H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.21-7.35 (2H, m),  
 7.49 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 9.98 (1H, s)

10

#### 参考例 70

参考例 69 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

15

2-[N-(3-シアノフェニル)-N-[3-(2-ヒドロキシエチルオキシ)  
ベンジル]アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.90-2.05 (1H, br), 2.80-2.95 (1H, m), 3.88-4.00  
 (2H, br), 4.01-4.08 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.75-6.90 (3H,  
 m), 6.97-7.20 (5H, m), 7.25-7.38 (4H, m), 7.83 (1H, br-s)

20

#### 参考例 71

2-[N-(4-ベンジルオキシブチル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]  
-N-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル)フェニル]  
アセトアミド

25

2-[N-(4-ベンジルオキシ-2-ブテニル)-N-(3-シアノフェニル)  
 アミノ]-N-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル)  
 フェニル]アセトアミド 350mgをエタノール20mlに溶解し、10%パラジウム炭素  
 5mgを加えて室温にて水素雰囲気下常圧で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ  
 液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出

溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、2-[N-(4-ベンジルオキシブチル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]-N-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル)フェニル]アセトアミド 330mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.55-1.83 (6H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 3.16-3.27 (1H, m), 3.43-3.58 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.07-4.18 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.62-4.74 (1H, m), 6.88-7.18 (5H, m), 7.24-7.46 (8H, m), 7.97 (1H, br-s)

#### 参考例 7 2

- 10 参考例 7 1 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2-[N-(4-ベンジルオキシブチル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.21 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.64-1.84 (4H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 3.42-3.58 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.91 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), 6.98-7.03 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.24-7.40 (8H, m), 7.93 (1H, br-s)

#### 20 参考例 7 3

2-[N-(3-シアノフェニル)-N-(1-ナフチルメチル)アミノ]-N-[4-(1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル)フェニル]アセトアミド

- 25 1-ヒドロキシメチルナフタレン 2.0g および四臭化炭素 6.3g を塩化メチレン 20ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 4.0g を数回に分割して加え、室温で 7 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、ブロマイド 1.4g を得た。そのうち 724mg をイソプロパノール 10ml に溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン 0.43ml、よう化ナトリウム 295mg および 2-(3-シアノフ

エニルアミノ) -N- [4 - (1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル) フェニル] アセトアミド 705mgを加えて45時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にメタノール及び水を加え、析出物をろ取し、2 - [N - (3-シアノフェニル) -N - (1-ナフチルメチル) アミノ] -N - [4 - (1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル) フェニル] アセトアミド 690mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.49-1.66 (2H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 2.76-3.04 (2H, m), 3.87-4.01 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.37-4.48 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.92-7.10 (3H, m), 7.16-7.36 (4H, m), 7.40-7.64 (5H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 7.94-8.09 (2H, m), 9.98 (1H, s)

#### 参考例 7 4

2 - [N - (3-シアノフェニル) -N - (5-キノキサリニルメチル) アミノ] -N - [4 - (1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル) フェニル] アセトアミド

5-メチルキノキサリン 710mg及びN-ブromoコハク酸イミド 920mgを四塩化炭素 8mlに溶解し、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 50mgを加えて、アルゴン雰囲気下5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をイソプロパノール 8mlに溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン 0.60ml、よう化ナトリウム 418mg及び2 - (3-シアノフェニルアミノ) -N - [4 - (1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル) フェニル] アセトアミド 1.0gを加えて45時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、2 - [N - (3-シアノフェニル) -N - (5-キノキサリニルメチル) アミノ] -N - [4 - (1-トリフルオロアセチルピペリジン-4-イル) フェニル] アセトアミド 560mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.56-1.72 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.70-2.93 (2H, m), 3.16-3.30 (1H,

m), 4.05-4.17 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.60-4.72 (1H, m), 5.33 (2H, s),  
7.00-7.19 (5H, m), 7.23-7.38 (3H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 7.70-7.80 (1H,  
m), 8.05-8.26 (2H, m), 8.80-8.94 (2H, m)

## 5 実施例 1

2-(5-アミジノ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(4-イソプロポキシ  
シフェニル)アセトアミド塩酸塩(化合物1)

2-(5-シアノ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(4-イソプロポキシ  
シフェニル)アセトアミド26mgに飽和塩化水素-エタノール溶液20mlを加えて密  
10 栓し、5時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮した後、飽和アンモニア-メ  
タノール飽和溶液50mlを加え、12時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残  
渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 25%  
アンモニア水溶液-メタノール-塩化メチレン)で分離し、目的のフラクション  
を減圧下濃縮し、残渣にメタノールおよび希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留  
15 去し、2-(5-アミジノ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(4-イソプ  
ロポキシシフェニル)アセトアミド塩酸塩19mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, s), 4.46-4.58 (1H, m), 6.10-6.35 (1H,  
br), 6.85 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.05-7.10 (1H, m), 7.14 (1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  
20 2.1Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=11.5\text{Hz}$ , 8.4Hz), 7.49 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.93 (2H,  
s), 9.25 (2H, s), 10.04 (1H, s)

## 実施例 2

実施例 1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

25

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-[3-(2-ヒドロキシエチルオキ  
シ)ベンジル]アミノ]-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル]アセトア  
ミド二塩酸塩(化合物2)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.73-1.98 (4H, m), 2.73-2.86 (1H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.69 (2H, t, J=5.0Hz), 3.95 (2H, t, J=5.0Hz), 4.38 (2H, s), 4.70-5.00 (3H, m), 6.80-7.40 (10H, m), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.65-9.00 (4H, m), 9.27 (2H, s), 10.24 (1H, s)

5 MS (FAB, m/z) : 502 (M+H)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 3)

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.73-1.95 (4H, m), 2.71-2.85 (1H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.60-6.75 (3H, m), 6.92-7.20 (6H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 8.70-9.00 (4H, m), 9.27 (2H, s), 9.37 (1H, br-s), 10.24 (1H, s)

15

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ブテニル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 4)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

20 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 3.90-4.53 (8H, m), 5.64-5.84 (2H, m), 6.93-7.10 (3H, m), 7.16 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23-7.40 (6H, m), 7.50 (2H, d, J=8.6Hz), 8.89 (2H, s), 9.28 (2H, s), 10.07 (1H, s)

25

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (4 - ベンジルオキシブチル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 1.55-1.73 (4H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.41-3.52 (4H, m), 4.23 (2H, s), 4.46 (2H, s), 6.91-7.06 (3H, m), 7.16 (2H, d, J=8.5Hz), 7.22-7.37 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.5Hz), 8.94 (2H, s), 9.27

(2H, s), 10.12 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (5 - メチルイミダゾール - 4 - イ  
ルメチル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミド  
5 三塩酸塩 (化合物 6)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.74-1.97 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.70-2.85 (1H, m), 2.88-3.05 (2H, m),  
4.42 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.10-7.21 (3H, m),  
7.26 (1H, s), 7.35-7.45 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 8.80-9.17 (5H,  
10 m), 9.40 (2H, s), 10.64 (1H, s), 14.30-14.55 (2H, m)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - (2 - ヒドロキシエチルオキ  
シ) ベンジル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸  
15 塩 (化合物 7)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 3.64-3.71 (2H, m), 3.90-3.96  
(2H, m), 4.34 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.80-7.40 (10H, m), 7.50 (2H, d,  
J=8.5Hz), 8.86 (2H, s), 9.24 (2H, s), 10.08 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - カルバモイルメチルオキシベ  
ンジル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化  
20 合物 8)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.39 (2H, s),  
25 4.72 (2H, s), 6.80-7.56 (14H, m), 8.90 (2H, s), 9.26 (2H, s), 10.13 (1H,  
s)

MS (FAB, m/z): 474 (M+H)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (1 - カルバモイルメチルイミダゾ

ール-4-イルメチル) アミノ] -N-(4-イソプロピルフェニル) アセトア  
ミド二塩酸塩 (化合物9)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.77-2.91 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.85 (2H, s),  
5 4.90 (2H, s), 6.97-7.27 (5H, m), 7.35-7.69 (5H, m), 7.85 (1H, s), 8.85-  
9.15 (3H, m), 9.32 (2H, s), 10.35-10.70 (1H, br), 14.50-15.05 (1H, br)  
MS (FAB, m/z) : 448 (M+H)

10 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-スルファモイルベンジル) ア  
ミノ] -N-(4-イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物10)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.84 (2H, s),  
6.90-7.80 (14H, m), 8.81 (2H, br-s), 9.23 (2H, br-s), 10.09 (1H, br-s)

15 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-メタンスルホニルベンジル)  
アミノ] -N-(4-イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物11)  
)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 3.19 (3H, s), 4.39 (2H, s),  
20 4.87 (2H, s), 6.93-7.20 (5H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.50 (2H, d,  
J=8.8Hz), 7.60-7.72 (2H, m), 7.78-7.92 (2H, m), 8.83 (2H, br-s), 9.23  
(2H, br-s), 10.12 (1H, br-s)

25 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(1-プロピルイミダゾール-4-  
イルメチル) アミノ] -N-(4-イソプロピルフェニル) アセトアミド二塩酸  
塩 (化合物12)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0.81 (3H, t, J=7.4Hz), 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 1.69-1.84 (2H, m), 2.76-  
2.90 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=7.1Hz), 4.42 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.99-

7.09 (1H, m), 7.10-7.28 (4H, m), 7.32-7.47 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, s), 8.93-9.15 (3H, m), 9.35 (2H, s), 10.40-10.70 (1H, br), 14.61-14.92 (1H, br)

- 5 2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - (1 - メチルイミダゾール - 4 - イルメチル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド二塩酸塩 (化合物 13)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

- 10 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.76-2.91 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.41 (2H, br-s),  
4.83 (2H, s), 6.99-7.23 (5H, m), 7.32-7.46 (1H, m), 7.47-7.66 (3H, m),  
8.82-9.10 (3H, m), 9.34 (2H, s), 10.37-10.60 (1H, br), 14.40-14.75 (1H, br)

MS (FAB, m/z) : 405 (M+H)

- 15 2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - シクロプロピルメチルアミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 14)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

- 20 0.25-0.35 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.00-1.20 (7H, m), 2.75-2.90 (1H, m),  
4.32 (2H, s), 6.90-7.55 (8H, m), 8.85-9.05 (2H, m), 9.27 (2H, br-s),  
9.97-10.20 (1H, m)

- 2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ] - N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 15)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

- 25 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.77 (2H, s),  
6.92 (1H, dd, J=7.4Hz, 2.1Hz), 7.00-7.40 (6H, m), 7.52 (2H, d, J=8.5Hz),  
7.56-7.66 (2H, m), 8.93 (2H, s), 9.28 (2H, s), 10.22 (1H, s)

- 2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - (2 - クロロベンジル) アミノ] -



N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド塩酸塩(化合物16)<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.80 (2H, s),  
6.89 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.00-7.40 (8H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 8.90  
(2H, s), 9.28 (2H, s), 10.17 (1H, s)

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(3-メチル-2-ブテニル)アミノ]-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル]アセトアミド二塩酸塩(化合物17)<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.71 (6H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 2.70-3.05 (3H, m), 3.25-3.40 (2H, m),  
4.06 (2H, d, J=5.8Hz), 4.22 (2H, s), 5.21-5.30 (1H, m), 6.92-7.20 (5H,  
m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 8.70-9.03 (4H, m), 9.27  
(2H, s), 10.18 (1H, s)

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(4-イミダゾリルメチル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド二塩酸塩(化合物18)<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.24 (6H, d, J=6.0Hz), 4.35-4.62 (3H, m), 4.87 (2H, s), 6.88 (2H, d,  
J=9.0Hz), 7.00-7.45 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=9.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.87-  
9.15 (3H, m), 9.38 (2H, s), 10.48 (1H, s), 13.90-14.90 (2H, br)

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(5-メチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド二塩酸塩(化合物19)<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.23 (6H, d, J=6.0Hz), 2.31 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.46-4.59 (1H, m),  
4.79 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (1H,  
m), 7.50 (2H, d, J=9.0Hz), 8.85-9.10 (3H, m), 9.35 (2H, s), 10.43 (1H,

br-s), 14.20-14.55 (2H, m)

MS (FAB, m/z) : 421 (M+H)

5 2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - メトキシカルボニルベンジル)  
アミノ] - N - (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物  
20)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.23 (6H, d, J=6.0Hz), 3.83 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.47-4.60 (1H, m),  
 4.82 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=9.1Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz),  
 10 7.02-7.12 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.67 (4H, m), 7.82-7.94 (2H,  
 m), 8.84 (2H, s), 9.23 (2H, s), 10.01 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (2 - メチルアリル) アミノ] - N  
- (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 21)

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.23 (6H, d, J=6.0Hz), 1.73 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.47-  
 4.60 (1H, m), 4.77 (1H, br-s), 4.84 (1H, br-s), 6.85 (2H, d, J=9.1Hz),  
 6.89-7.06 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=9.1Hz), 8.89 (2H,  
 s), 9.25 (2H, s), 10.02 (1H, s)

20

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - メチル-2 - ブテニル) アミ  
ノ] - N - (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 22)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.23 (6H, d, J=6.0Hz), 1.71 (6H, s), 4.05 (2H, d, J=6.5Hz), 4.17 (2H,  
 25 s), 4.45-4.59 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=9.0Hz), 6.90-  
 7.10 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=9.0Hz), 8.90 (2H, s),  
 9.25 (2H, s), 9.97 (1H, s)

2 - [N - アリル - N - (3 - アミジノフェニル) アミノ] - N - (4 - イソプ

ロボキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 2 3)<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

- 1.22 (6H, d, J=6.0Hz), 4.12 (2H, d, J=4.7Hz), 4.21 (2H, s), 4.46-4.60  
(1H, m), 5.10-5.28 (2H, m), 5.85-6.00 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=9.1Hz),  
5 6.96 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m),  
7.50 (2H, d, J=9.1Hz), 8.98 (2H, s), 9.29 (2H, s), 10.09 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - メチルアミノ] - N - (4 - イソ  
プロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 2 4)

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

- 1.16 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.77-2.88 (1H, m), 3.09 (3H, s), 4.27 (2H, s),  
6.97-7.12 (3H, m), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.42 (1H, m), 7.50 (2H,  
d, J=8.6Hz), 8.95 (2H, br-s), 9.29 (2H, br-s), 10.13 (1H, s)

15 2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - メチルアミノ] - N - (4 - イソ  
プロキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 2 5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

- 1.22 (6H, d, J=6.0Hz), 3.09 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.46-4.58 (1H, m),  
6.84 (2H, d, J=9.0Hz), 6.96-7.13 (3H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.48 (2H,  
20 d, J=9.0Hz), 8.97 (2H, s), 9.30 (2H, s), 10.07 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (4 - エチルベンジル) アミノ] -  
N - (4 - イソプロキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 2 6)<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

- 25 1.16 (3H, t, J=7.6Hz), 1.23 (6H, d, J=6.0Hz), 4.27 (2H, s), 4.48-4.58  
(1H, m), 4.70 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=9.0Hz), 6.95-7.24 (7H, m), 7.30-  
7.40 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=9.0Hz), 8.77 (2H, s), 9.20 (2H, s), 9.90  
(1H, s)

2 - (5 - アミジノ - 2 - ヒドロキシメチルフェニルアミノ) - N - [4 - (4 -  
ピペリジニルオキシ) フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 27)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.72-1.87 (2H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.96-3.28 (4H, m), 4.04 (2H, s),  
5 4.43-4.76 (3H, m), 6.85-7.01 (4H, m), 7.36 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.54 (2H,  
d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.65-9.05 (4H, m), 9.25 (2H, s), 10.14 (1H, s)

MS (FAB,  $m/z$ ): 398 (M+H)

10 2 - (5 - アミジノ - 2 - ベンジルオキシフェニルアミノ) - N - [4 - (4 -  
ピペリジニルオキシ) フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 28)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.75-1.90 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.13-3.26 (2H,  
m), 4.07 (2H, s), 4.52-4.62 (1H, m), 5.29 (2H, s), 6.95 (2H, d,  
 $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.03-7.20 (3H, m), 7.30-7.47 (3H, m), 7.49-7.62 (4H, m), 8.85-  
15 9.30 (6H, m), 10.31 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - ベンジルアミノ] - N - [4 - (4 -  
ピペリジニルオキシ) フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 29)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

20 1.73-1.85 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.98-3.11 (2H, m), 3.15-3.28 (2H,  
m), 4.33 (2H, s), 4.51-4.61 (1H, m), 4.75 (2H, s), 6.88-7.14 (5H, m),  
7.21-7.39 (6H, m), 7.53 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.65-8.98 (4H, m), 9.61 (2H,  
s), 10.14 (1H, s)

25 2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - ベンジルアミノ] - N - (4 - イソ  
プロポキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 30)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, s), 4.45-4.60 (1H, m), 4.75 (2H, s),  
6.85 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.92-7.13 (3H, m), 7.23-7.38 (6H, m), 7.48 (2H,

d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.86 (2H, s), 9.24 (2H, s), 10.02 (1H, s)

2-(5-アミジノ-2-メチルフェニルアミノ)-N-[4-(4-ピペリジ  
ニルオキシ)フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物31)

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.75-1.88 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.97-3.11 (2H, m),  
3.15-3.28 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.94-7.06 (4H, m), 7.17-7.27 (1H,  
m), 7.55 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.80-9.12 (4H, m), 9.22 (2H, s), 10.20 (1H, s)

10 2-(5-アミジノ-2-クロロフェニルアミノ)-N-[4-(4-ピペリジ  
ニルオキシ)フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物32)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

15 1.74-1.87 (2H, m), 2.01-2.15 (2H, m), 2.98-3.11 (2H, m), 3.15-3.29 (2H,  
m), 4.13 (2H, s), 4.52-4.62 (1H, m), 5.95-6.30 (1H, br), 6.95 (2H, d,  
 $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.00-7.12 (2H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 8.80-9.15 (4H, m), 9.37  
(2H, s), 10.26 (1H, s)

2-(3-アミジノフェニルアミノ)-N-[4-(4-ピペリジニルオキシ)  
フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物33)

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.74-1.87 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.27 (2H,  
m), 3.96 (2H, s), 6.90-7.00 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.53 (2H, d,  
 $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.70-8.95 (4H, m), 9.23 (2H, s), 10.10 (1H, s)

25 2-(3-アミジノフェニルアミノ)-N-(4-イソプロピルフェニル)アセ  
トアミド塩酸塩 (化合物34)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.17 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.75-2.90 (1H, m), 3.98 (2H, s), 6.91-7.05 (3H,  
m), 7.16 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.27-7.37 (1H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ),

8.98 (2H, s), 9.25 (2H, s), 10.15 (1H, s)

### 実施例 3

実施例 1 と同様の方法に従って、以下の化合物をフリー体として得た。

5

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (5 - キノキサリニルメチル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミド (化合物 35)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.35-1.70 (4H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.70 (1H, dd,  
10 J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.98 (1H, d, J=7.6Hz), 7.02-7.23 (4H, m), 7.50 (2H, d,  
J=8.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.1Hz), 7.76-7.85 (1H, m), 8.00 (1H, d,  
J=8.4Hz), 8.95-9.05 (2H, m), 9.55-10.35 (1H, br)

15

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - クロロベンジル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミド (化合物 36)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.40-1.80 (4H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 4.37 (2H, s),  
4.77 (2H, s), 6.70-7.70 (16H, m), 10.13 (1H, s)

20

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - シクロプロピルメチルアミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミド (化合物 37)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0.25-0.35 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.05-1.20 (1H, m), 1.45-1.60 (2H,  
m), 1.62-1.75 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 4.32 (2H, s), 6.90-7.90 (12H,  
25 m), 10.04 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - クロロベンジル) アミノ] - N - [4 - イソプロピルフェニル] アセトアミド (化合物 38)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.77 (2H, s),  
6.90-7.55 (15H, m), 10.15 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - ベンジルアミノ] - N - [4 - (4 -  
5 ピペリジニル) フェニル] アセトアミド (化合物 39)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.95-3.10 (2H,  
m), 4.33 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.90-7.20 (5H, m), 7.23-7.40 (6H, m),  
7.51 (2H, d, J=8.5Hz), 10.07 (1H, s)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (4 - クロロベンジル) アミノ] -  
10 N - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド (化合物 40)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.74 (2H, s),  
15 6.90-7.10 (3H, m), 7.17 (2H, d, J=8.9Hz), 7.30-7.66 (7H, m), 8.40-9.40  
(3H, m), 10.00-10.20 (1H, m)

#### 実施例 4

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - カルバモイルメチルオキシベ  
20 ンジル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミド二  
塩酸塩 (化合物 41)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - メトキシカルボニルメチルオ  
キシベンジル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトア  
ミド二塩酸塩 (化合物 42)

25 2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (3 - エトキシカルボニルメチルオ  
キシベンジル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン  
4 - イル) フェニル] アセトアミド 3.0g に飽和塩化水素-メタノール溶液 100  
ml を加えて密栓し、室温で 5 時間反応させた後、反応混合物を減圧下濃縮し、イ  
ミデートを得た。そのうち 1.0g を飽和アンモニア-メタノール溶液 25ml に溶解

し、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をオクタデシル基化学結合型シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：水-メタノール）で分離し、得られた目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、化合物41を423mg得た。

- 5 先の反応で残ったイミデート体に酢酸エチルと塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール20mlに溶解し、塩化アンモニウム172mgの水0.69ml溶液を加え、6時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をオクタデシル基化学結合型シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：水-メタノール）で分離し、得られた目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール5mlに溶解し、水10ml、アセトニトリル5ml及び炭酸カリウム1.0gを加え、室温で15時間反応させた。反応混合物に希塩酸を加え酸性とした後、減圧下濃縮し、残渣にメタノールを加え、不溶物をセライトでろ去した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール10mlに溶解し、少量の飽和塩化水素-メタノール溶液を加え、室温で8時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をオクタデシル基化学結合型シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：水-メタノール）で分離し、得られた目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、化合物42を418mg得た。

20 化合物41

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.71-1.96 (4H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 4.30-4.43 (4H, m), 4.72 (2H, s), 6.80-7.40 (11H, m), 7.46-7.61 (3H, m), 8.62-9.07 (4H, m), 9.27 (2H, br-s), 10.23 (1H, s)

25 MS (FAB,  $m/z$ ): 515 (M+H)

化合物42

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.73-2.00 (4H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.77-4.88 (4H, m), 6.77-7.40 (10H, m), 7.52-7.70 (2H, m),



8.60-9.55 (6H, m), 10.30 (1H, s)

MS (FAB, m/z) : 530 (M+H)

#### 実施例 5

5 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(1-メトキシカルボニルメチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド塩酸塩 (化合物 43)

2-[N-(1-tert-ブトキシカルボニルメチルイミダゾール-4-イルメチル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド90mgに飽和塩化水素-メタノール溶液2mlを加えて密栓し、  
10 0℃で36時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール5mlに溶解し、塩化アンモニウム21mgの水81μl溶液を加え、8時間加熱還流した。  
15 反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル及び少量のエタノールに懸濁し、不溶物をろ取した後、ジエチルエーテル及び少量のメタノールで洗浄し、  
2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(1-メトキシカルボニルメチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド塩酸塩45mgを得た。  
20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.16 (6H, d, J=6.8Hz), 2.75-2.90 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.32 (2H, s),  
4.68 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.87-7.40 (7H, m), 7.45-7.65 (2H, m), 7.70-  
7.94 (1H, br), 8.90 (2H, s), 9.23 (2H, s), 11.23 (1H, br-s)

25 MS (FAB, m/z) : 463 (M+H)

#### 実施例 6

2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物 44)

4)

2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - (4 - ベンジルオキシブチル) アミノ] - N - [4 - (4 - ピペリジニル) フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 4 5)

5        2 - [N - (4 - ベンジルオキシブチル) - N - (3 - シアノフェニル) アミノ] - N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセトアミド 840mg に飽和塩化水素 - エタノール溶液 50ml を加えて密栓し、5 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に飽和アンモニア - メタノール溶液 50ml を加え、12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をオクタデシル基化学結合型シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水 - メタノール) で分離し、先に溶出した目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、化合物 4 4 を 350mg 得た。また、後に溶出した目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、化合物 4 5 を 330mg 得た。

15        化合物 4 4

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75-1.92 (4H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.28-3.50 (6H, m), 4.25 (2H, s), 6.90-7.07 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (1H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),  
20        8.65-9.00 (4H, m), 9.23 (2H, s), 10.20 (1H, s)

化合物 4 5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.55-1.72 (4H, m), 1.73-1.95 (4H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.41-3.52 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.46 (2H, s),  
25        6.91-7.08 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.21-7.40 (6H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.72-9.08 (4H, m), 9.28 (2H, s), 10.24 (1H, s)

#### 実施例 7

2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - [3 - (2 - ヒドロキシエチルオキ

シ) ベンジル] アミノ] -N-[4-[1-(1-イミノエチル) ピペリジン-4-イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 46)

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-[3-(2-ヒドロキシエチルオキシ) ベンジル] アミノ]-N-[4-(4-ピペリジニル) フェニル] アセトアミド二塩酸塩 130mgをメタノール 2 mlに溶解し、エチル アセチミデート塩酸塩 58mg及びトリエチルアミン 0.126mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をオクタデシル基化学結合型シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水-メタノール) で分離し、得られた目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-[3-(2-ヒドロキシエチルオキシ) ベンジル] アミノ]-N-[4-[1-(1-イミノエチル) ピペリジン-4-イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 115mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.55-1.92 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.79-2.91 (1H, m), 3.10-3.23 (1H, m), 3.63-3.72 (2H, m), 3.94 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.96-4.06 (1H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.84 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.75-7.40 (10H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, br-s), 8.98 (2H, br-s), 9.15-9.45 (3H, m), 10.30 (1H, s)

MS (FAB,  $m/z$ ): 543 ( $M+H$ )

#### 実施例 8

実施例 7 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(3-カルバモイルメチルオキシベンジル) アミノ]-N-[4-[1-(1-イミノエチル) ピペリジン-4-イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 47)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.54-1.93 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.79-2.91 (1H, m), 3.09-3.35 (2H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.18-4.31 (1H, m), 4.32-4.46 (4H, m), 4.73 (2H, s),

6.79-7.40 (11H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 8.72 (1H, s), 9.05 (2H, s),  
9.22-9.40 (3H, m), 10.39 (1H, s)

MS (FAB, m/z) : 556 (M+H)

- 5 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-メトキシカルボニルメチルオキシベンジル)アミノ]-N-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル]フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物48)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.54-1.94 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.79-2.92 (1H, m), 3.09-3.35 (2H, m),  
10 3.66 (3H, s), 3.95-4.06 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.67-  
4.79 (4H, m), 6.75-7.40 (10H, m), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.66 (1H, s),  
8.96 (2H, s), 9.21 (1H, s), 9.28 (2H, s), 10.27 (1H, s)

MS (FAB, m/z) : 570 (M+H)

- 15 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(5-キノキサリニルメチル)アミノ]-N-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル]フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物49)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.51-1.93 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.75-2.92 (1H, m), 3.92-4.16 (1H, m),  
20 4.24-4.29 (1H, m), 4.48 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.90-7.24 (5H, m), 7.28-  
7.38 (1H, m), 7.49-7.72 (3H, m), 7.76-7.87 (1H, m), 7.97-8.08 (1H, m),  
8.63 (1H, s), 8.84-9.06 (4H, m), 9.13-9.31 (3H, m), 10.28 (1H, s)

- 25 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-クロロベンジル)アミノ]-N-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル]フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物50)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.55-1.95 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m),  
3.95-4.05 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.94-

6.96 (1H, m), 7.02-7.13 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.42 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 8.63 (1H, br-s), 8.93 (2H, br-s), 9.18 (1H, br-s), 9.28 (2H, br-s), 10.26 (1H, s)

5     2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (4 - ヒドロキシブチル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 5 1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.44-1.52 (2H, m), 1.58-1.80 (4H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.30 (3H, s),  
10     2.80-2.90 (1H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.18-4.30 (3H, m), 6.91-7.08 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 8.66 (1H, s), 8.99 (2H, s), 9.22 (1H, s), 9.29 (2H, s), 10.25 (1H, s)

15     2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - ヒドロキシベンジル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 5 2)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.55-1.94 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.79-2.92 (1H, m), 3.11-3.32 (2H, m),  
20     3.95-4.05 (1H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.60-6.76 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.01-7.25 (5H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.94 (2H, s), 9.20 (1H, s), 9.28 (2H, s), 9.38 (1H, br-s), 10.24 (1H, s)

25     2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - シクロプロピルメチルアミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 5 3)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0.25-0.35 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.05-1.17 (1H, m), 1.55-1.92 (4H,

m), 2.31 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.18-4.31 (1H, m), 4.36 (2H, s), 6.98-7.08 (2H, m), 7.11-7.22 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 8.50-9.50 (6H, m), 10.26 (1H, s)

5

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - ベンジルアミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 5 4)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 1.55-1.92 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.80-2.92 (1H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.90-7.42 (11H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 8.67 (1H, br-s), 8.98 (2H, br-s), 9.15-9.40 (3H, m), 10.29 (1H, s)

15 2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - メチル - 2 - ブテニル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 5 5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 1.50-1.95 (10H, m), 2.30 (3H, s), 2.77-2.91 (1H, m), 3.10-3.35 (2H, m), 3.94-4.12 (3H, m), 4.16-4.30 (3H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 8.70 (1H, br-s), 9.04 (2H, br-s), 9.20-9.38 (3H, m), 10.27 (1H, br-s)

25 2 - (5 - アミジノ - 2 - ヒドロキシメチルフェニルアミノ) - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 5 6)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.62-1.83 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40-3.59 (2H, m),

3.67-3.83 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.50-4.68 (3H, m), 6.89-7.11 (4H, m),  
7.36 (1H, d, J=7.8Hz), 7.54 (2H, d, J=9.0Hz), 8.67 (1H, s), 8.91 (2H,  
s), 9.18-9.35 (3H, m), 10.14 (1H, s)

MS (FAB, m/z) : 439 (M+H)

5

2 - (5 - アミジノ - 2 - ベンジルオキシフェニルアミノ) - N - [4 - [1 -  
(1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] アセトアミド二  
塩酸塩 (化合物 5 7)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

10 1.62-1.82 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m),  
4.06 (2H, s), 4.57-4.69 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=9.1Hz),  
7.02 (1H, s), 7.08-7.20 (2H, m), 7.30-7.60 (7H, m), 8.73 (1H, s), 8.85  
(2H, s), 9.16 (2H, s), 9.58 (1H, s), 10.25 (1H, s)

15 2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - ベンジルアミノ] - N - [4 - [1 -  
(1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] アセトアミド  
二塩酸塩 (化合物 5 8)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

20 1.65-1.82 (2H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.46-3.57 (2H, m),  
3.68-3.80 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.57-4.68 (1H, m), 4.75 (2H, s), 6.91-  
7.09 (5H, m), 7.22-7.38 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.7Hz), 8.54-8.89 (3H,  
m), 9.10-9.26 (3H, m), 10.04 (1H, s)

25 2 - (5 - アミジノ - 2 - メチルフェニルアミノ) - N - [4 - [1 - (1 - イ  
ミノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (  
化合物 5 9)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.45-  
3.61 (2H, m), 3.66-3.86 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.55-4.70 (1H, m), 6.88-

7.07 (4H, m), 7.22 (1H, d, J=7.6Hz), 7.56 (2H, d, J=9.0Hz), 8.75 (1H, s), 9.00 (2H, s), 9.25 (2H, s), 9.31 (1H, s), 10.27 (1H, s)

5 2- (5-アミジノ-2-クロロフェニルアミノ) -N- [4- [1- (1-イ  
ミノエチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (  
化合物60)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.65-1.82 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.65-3.85 (2H, m),  
4.13 (2H, s), 4.58-4.69 (1H, m), 6.00-6.22 (1H, br), 6.95 (2H, d,  
10 J=9.0Hz), 7.00-7.14 (2H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 8.70 (1H, s), 9.07 (2H,  
s), 9.25 (1H, s), 9.37 (2H, s), 10.26 (1H, s)

#### 実施例9

15 2- [N- (3-アミジノフェニル) -N- (3-メトキシカルボニルメチルオ  
キシベンジル) アミノ] -N- (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸  
塩 (化合物61)

2- [N- (3-シアノフェニル) -N- (3-メトキシカルボニルメチルオ  
キシベンジル) アミノ] -N- (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド 202  
mgに飽和塩化水素-メタノール溶液50mlを加えて密栓し、室温で5時間攪拌した。  
20 反応混合物を減圧下濃縮した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和した。  
酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し  
た。得られた残渣にメタノール50mlと塩化アンモニウム57mgの水2ml溶液を加え、  
12時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール-塩化メチレン) で分  
25 離し、得られた目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、  
2- [N- (3-アミジノフェニル) -N- (3-メトキシカルボニルメチルオ  
キシベンジル) アミノ] -N- (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸  
塩 113mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:



1.18 (6H, d, J=6.9Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.36 (2H, s),  
4.73 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.77-7.40 (10H, m), 7.52 (2H, d, J=8.5Hz),  
8.89 (2H, s), 9.26 (2H, s), 10.13 (1H, s)

## 5 実施例 10

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - カルボキシメチルオキシベン  
ジル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル  
] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 62)

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - メトキシカルボニルメチル  
10 オキシベンジル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン  
- 4 - イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 71mg に 1 N - 塩酸 1 ml とアセトニ  
トリル 1 ml を加え、60°C で 4 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣  
をオクタデシル基化学結合型シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶  
出溶媒: 水 - アセトニトリル) で分離し、得られた目的のフラクションに希塩酸  
15 を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N  
- (3 - カルボキシメチルオキシベンジル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 -  
イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 58mg を  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 1.52-1.93 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.77-2.92 (1H, m), 3.05-3.35 (2H, m),  
3.94-4.07 (1H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.73  
(2H, s), 6.72-7.40 (10H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 8.80 (1H, s), 9.14  
(2H, s), 9.25-9.50 (3H, m), 10.48 (1H, s)

MS (FAB, m/z): 557 (M+H)

25

## 実施例 11

実施例 10 と同様の方法により以下の化合物を合成した。

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - カルボキシメチルオキシベン

ジル) アミノ] -N-(4-イソプロピルフェニル) アセトアミド二塩酸塩 (化合物 6 3)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.17 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.78-2.89 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.63 (2H, s),  
5 4.72 (2H, s), 6.73-7.60 (12H, m), 8.89 (2H, br-s), 9.25 (2H, br-s),  
10.11 (1H, br-s), 12.65-13.35 (1H, br)

#### 実施例 12

3-[2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-[N-(4-イソプロピルフェニル)カルバモイルメチル]アミノメチル]フェニル]アクリル酸エチル塩酸塩 (化合物 6 4)

2-[N-(2-ブロモベンジル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド 800mg、酢酸パラジウム10mg、トリフェニルホスフィン24mg、アクリル酸エチル0.55mlおよびトリエチルアミン  
15 0.35mlをN,N-ジメチルホルムアミド 1.5mlに懸濁し、アルゴン雰囲気下 100℃で18時間反応させた。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、ニトリル 738mgを得た。このうち 360mgに飽和塩化水素-エタノール溶液10mlを加えて密栓し、室温で8時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた  
20 残渣に飽和アンモニア-メタノール溶液10mlを加え、室温で19時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 25%アンモニア水溶液-メタノール-塩化メチレン) で分離し、得られた目的のフラクションを減圧下濃縮し、残渣にメタノールおよび希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、3-[2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-[N-(4-イソプロピルフェニル)カルバモイルメチル]アミノメチル]フェニル]アクリル酸エチル塩酸塩 230mgを得た。  
25

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.17 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.76-2.90 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ),

6.92-7.41 (9H, m), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75-7.84 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=15.8Hz), 8.89 (2H, s), 9.25 (2H, s), 10.10 (1H, s)

### 実施例 13

5 2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (1 - ナフチルメチル) アミノ] -  
N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] フェニル] アセ  
トアミド二塩酸塩 (化合物 65)

2 - [N - (3 - シアノフェニル) - N - (1 - ナフチルメチル) アミノ] -  
 N - [4 - (1 - トリフルオロアセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アセ  
 10 トアミド 670mg に飽和塩化水素 - エタノール溶液 25ml を加えて密栓し、室温で 5  
 時間反応させた。反応混合物を減圧濃縮し、飽和アンモニア - メタノール溶液 30  
 ml を加え、15 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピ  
 ル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 25% アンモニア水溶液 -  
 メタノール - 塩化メチレン) で精製した。得られたアミジンをメタノール 4 ml に  
 15 溶解し、エチル アセチミデート塩酸塩 377mg 及びトリエチルアミン 0.425ml を  
 加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をオクタデシル  
 基化学結合型シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水 - メ  
 タノール) で分離し、得られた目的のフラクションに希塩酸を加え酸性とし、溶  
 媒を減圧留去し、2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (1 - ナフチルメ  
 20 チル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル  
 ] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 275mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.55-1.96 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.78-2.93 (1H, m), 3.10-3.36 (2H, m),  
 3.95-4.06 (1H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.95-  
 25 7.25 (5H, m), 7.29-7.64 (7H, m), 7.82-7.93 (1H, m), 7.96-8.10 (2H, m),  
 8.65 (1H, br-s), 8.94 (2H, br-s), 9.13-9.33 (3H, m), 10.21 (1H, br-s)

### 実施例 14

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (5 - メチルイミダゾール - 4 - イ

ルメチル) アミノ] -N-(4-イソプロピルフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 6 6)

2-[N-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-メチルイミダゾール-4-イルメチル)-N-(3-シアノフェニル) アミノ]-N-(4-イソプロ  
5 ピルフェニル) アセトアミド 1.20 g に飽和塩化水素-エタノール溶液 20 ml を加え  
密栓し、室温で 5 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にジエチル  
エーテルを加えて懸濁させた。上澄みを取り除いた後、減圧乾燥し、得られた残  
渣に飽和アンモニア-メタノール溶液 25 ml 及び塩化メチレン 10 ml を加え、室温で  
10 24 時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム及び少量の  
エタノールを加えて懸濁し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた  
残渣にメタノールを加え、さらに酢酸エチルを加えて懸濁し、不溶物をろ取した。  
得られた残渣に再びメタノールを加え、酢酸エチルを加え懸濁した。不溶物をろ  
15 取し、酢酸エチルで洗浄し、2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(5-  
メチルイミダゾール-4-イルメチル) アミノ]-N-(4-イソプロピルフェ  
ニル) アセトアミド塩酸塩 900 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.17 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.28 (3H, s), 2.74-2.90 (1H, m), 4.32 (2H, s),  
4.67 (2H, s), 6.87-7.08 (3H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.29-7.41 (1H,  
20 m), 7.56 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.87-8.14 (1H, br), 8.95 (2H, s), 9.27 (2H,  
s), 11.15-11.65 (1H, br)

#### 実施例 1 5

実施例 1 4 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

25 2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-[1-(4-メチルベンジル) イミ  
ダゾール-4-イルメチル] アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル) アセ  
トアミド塩酸塩 (化合物 6 7)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.17 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.28 (3H, s), 2.76-2.90 (1H, m), 4.31 (2H, s),

4.67 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.90-7.20 (9H, m), 7.23-7.38 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 7.90-8.10 (1H, br), 8.95 (2H, s), 9.24 (2H, s), 11.28 (1H, br-s)

5 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-[1-(4-ヒドロキシベンジル)イミダゾール-4-イルメチル]アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド塩酸塩 (化合物68)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 1.16 (6H, d, J=6.9Hz), 2.75-2.89 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.73 (2H, d, J=8.4Hz), 6.85-7.36 (9H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, s), 8.70-9.70 (5H, m), 11.40 (1H, s)

MS (FAB, m/z): 497 (M+H)

#### 実施例16

15 2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド塩酸塩 (化合物69)

2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(4-ベンジルオキシブチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド二塩酸塩25mgにエタノール 1.0mlを加え、10%パラジウム炭素 5mgを加えて、室温にて水素雰囲気下常圧で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド塩酸塩18mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 1.17 (6H, d, J=6.9Hz), 1.41-1.52 (2H, m), 1.56-1.68 (2H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 4.23 (2H, s), 6.92-7.05 (3H, m), 7.16 (2H, d, J=8.5Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 8.91 (2H, s), 9.25 (2H, s), 10.08 (1H, s)

#### 実施例17

実施例 16 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - (2 - メチルプロピル) アミノ] -  
N - (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド塩酸塩 (化合物 70)

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.92 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.22 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.96-2.10 (1H, m), 3.28  
 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, s), 4.47-4.60 (1H, m), 6.84 (2H, d,  
 $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.92-7.01 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
 8.81 (2H, s), 9.22 (2H, s), 9.94 (1H, s)

10

2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - (3 - メチルブチル) アミノ] - N  
- (4 - イソプロポキシフェニル) アセトアミド二塩酸塩 (化合物 71)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

15

0.94 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.23 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.40-1.70 (3H, m), 3.36-  
 3.50 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.45-4.59 (1H, m), 6.85 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
 6.90-7.02 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.85 (2H,  
 s), 9.24 (2H, s), 9.97 (1H, s)

20

2 - [N - (3 - アミノフェニル) - N - プロピルアミノ] - N - (4 - イソ  
プロポキシフェニル) アセトアミド二塩酸塩 (化合物 72)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

25

0.91 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.23 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.50-1.70 (2H, m), 3.35-  
 3.50 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.46-4.60 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
 6.90-7.06 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.48 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.89 (2H,  
 s), 9.25 (2H, s), 9.99 (1H, s)

2 - (5 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニルアミノ) - N - [4 - {1 - (1  
- イミノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ} フェニル] アセトアミド二塩酸  
塩 (化合物 73)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.62-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.65-3.85 (2H, m),  
4.01 (2H, s), 4.57-4.69 (1H, m), 5.20-5.70 (1H, m), 6.87 (1H, d,  
J=8.2Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=9.0Hz), 8.63-8.80 (3H, m),  
9.05 (2H, s), 9.28 (1H, s), 10.21 (1H, s), 10.75 (1H, s)

#### 実施例 18

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(5-メチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル]フェニル]アセトアミド二塩酸塩 (化合物 74)

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(5-メチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル]アセトアミド三塩酸塩 138mgとエチル アセチミデート塩酸塩43mgをエタノール 3 mlに加え、さらにトリエチルアミン96 μl を加えて、室温で18時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ取した。残渣に少量のメタノールを加え、さらに酢酸エチルを加えて懸濁させ、不溶物をろ取した。得られた残渣に少量のエタノールを加え、さらにイソプロパノールを加えて懸濁させ、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣に少量のメタノールを加え、さらにジエチルエーテルを加え、不溶物をろ取した。得られた残渣に少量のエタノールを加え、さらにジエチルエーテルを加え懸濁し、不溶物をろ取し、2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-(5-メチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-[4-[1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル]フェニル]アセトアミド二塩酸塩 105mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.52-1.93 (4H, m), 2.20-2.36 (6H, m), 2.77-2.91 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.14-4.38 (3H, m), 4.62 (2H, s), 6.80-7.07 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.40 (1H, m), 7.50-7.77 (3H, m), 8.63 (1H, s), 8.94 (2H, br-s), 9.12-9.31 (3H, m), 11.70-12.22 (2H, m)

## 実施例 19

2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(1-カルボキシメチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミドナトリウム塩 (化合物 75)

- 5        2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(1-メトキシカルボニルメチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド塩酸塩11mgをメタノール 0.4mlに溶解し、1N-水酸化ナトリウム-メタノール溶液77 $\mu$ lを加え、2時間加熱還流した。反応混合物にジエチルエーテルを加え懸濁し、上澄みを除き、減圧下乾燥した。残渣をエタノールに溶解し、不溶物をセライトでろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルと少量のメタノールの混液で懸濁して上澄みを除き、減圧乾燥し、2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(1-カルボキシメチルイミダゾール-4-イルメチル)アミノ]-N-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミドナトリウム塩10mgを得た。

- 15         $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:  
 1.16 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.73-2.90 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.22 (2H, s),  
 4.62 (2H, s), 6.60-7.20 (7H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 11.92-12.01 (1H, br)  
 MS (FAB,  $m/z$ ): 471 ( $M+H$ )

## 20        実施例 20

2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-ベンジルオキシベンジル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド塩酸塩 (化合物 76)

- 25        2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-ヒドロキシベンジル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド塩酸塩 (化合物 77)

2-[N-(3-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-シアノフェニル)アミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド40mgに飽和塩化水素-エタノール溶液20mlを加えて密栓し、室温で5時間反応させた。反応混合物を減圧下濃縮した後、飽和アンモニア-メタノール溶液20mlを加え、室温で12時間



攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール-塩化メチレン）で分離し、先に溶出した目的のフラクションにメタノールおよび希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、化合物76を20mg得た。また、後に溶出した目的のフラクションにメタノールおよび希塩酸を加え、溶媒を減圧留去し、化合物77を15mg得た。

#### 化合物76

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, s), 4.45-4.85 (3H, m), 5.05 (2H, s), 6.80-7.55 (17H, m), 8.85 (2H, s), 9.24 (2H, s), 10.00 (1H, s)

#### 化合物77

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, s), 4.45-4.80 (3H, m), 6.80-7.55 (13H, m), 8.81 (2H, s), 9.22 (2H, s), 9.96 (1H, s)

#### 実施例21

##### 2-(3-アミジノフェニルアミノ)-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド塩酸塩 (化合物78)

2-[N-(3-アミジノフェニル)-N-ベンジルアミノ]-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド塩酸塩50mgをエタノール3mlに溶解し、10%パラジウム炭素5mgを加え、室温にて水素雰囲気下常圧で22時間攪拌した。不溶物をセライトでろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール-塩化メチレン）で分離し、得られた目的のフラクションにメタノールおよび希塩酸を加え酸性とし、溶媒を減圧留去し、2-(3-アミジノフェニルアミノ)-N-(4-イソプロポキシフェニル)アセトアミド塩酸塩7mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (6H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.92 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 6.78 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.84-6.91 (3H, m), 7.18-7.28 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.75 (2H, s), 9.10 (2H, s), 9.86 (1H, s)

## 実施例 2 2

2 - (3 - アミジノフェニルアミノ) - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 (化合物 7 9)

5. 2 - (3 - アミジノフェニルアミノ) - N - [4 - (4 - ピペリジニルオキシ) フェニル] アセトアミド二塩酸塩 70mg と トリエチルアミン 0.088ml をエタノール 5ml に溶解し、エチル アセチミデート塩酸酸 40mg を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで洗浄後、メタノールに溶解し希塩酸で酸性とし、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をイソプロパノールで洗浄し、2 - (3 - アミジノフェニルアミノ) - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] アセトアミド二塩酸塩 25mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.65-1.71 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.46-3.57 (2H, m),  
15 3.68-3.81 (2H, m), 3.96 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.58-4.68 (1H, m), 6.48-6.53 (1H, m), 6.91-7.00 (5H, m), 7.27-7.37 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ),  
8.60-9.35 (6H, m), 10.13 (1H, br-s)

## 実施例 2 3

20 希塩酸を用いた酸性化を除き、実施例 1 0 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2 - [N - (3 - アミジノフェニル) - N - (3 - カルボキシメチルオキシベンジル) アミノ] - N - [4 - [1 - (1 - イミノエチル) ピペリジン - 4 - イル]  
25 フェニル] アセトアミド塩酸塩 (化合物 8 0)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.40-1.95 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.83 (1H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.79-4.49 (6H, m), 4.69 (2H, br-s), 6.56-6.85 (3H, m), 6.87-7.40 (7H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.40-11.35 (6H, m)

## 実施例 24

2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-カルボキシメチルオキシベン  
ジル)アミノ]-N-[4-{1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル  
5 }フェニル]アセトアミド硫酸塩二水和物(化合物81)

2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-カルボキシメチルオキシベン  
ンジル)アミノ]-N-[4-{1-(1-イミノエチル)ピペリジン-4-イル  
10 }フェニル]アセトアミド塩酸塩 4.4gを50℃にて1N硫酸水溶液50mlに溶解  
した。室温にて6時間攪拌後、析出物をろ取し、水及びアセトンで順次洗浄する  
ことにより、2-[N-(3-アミノフェニル)-N-(3-カルボキシメチ  
ルオキシベンジル)アミノ]-N-[4-{1-(1-イミノエチル)ピペリジ  
ン-4-イル}フェニル]アセトアミド硫酸塩二水和物 3.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm:

1.69-1.99 (2H, m), 2.00-2.22 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.90-3.12 (1H, m),  
15 3.28-3.60 (2H, m), 4.10-4.35 (2H, m), 4.79 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.00  
(2H, s), 6.87-7.08 (3H, m), 7.31 (2H, d, J=8.5Hz), 7.32-7.43 (1H, m),  
7.46 (2H, d, J=8.5Hz), 7.50-7.85 (4H, m)

元素分析 (C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O)

理論値: C, 53.90; H, 6.13; N, 12.17

20 実測値: C, 53.78; H, 6.03; N, 12.14

## 試験例 1

活性化血液凝固第X因子の阻害活性の測定

被験化合物のジメチルスルホキシド溶液 5  $\mu$ l、pH 8.4のトリス-塩酸緩  
25 衝液 375  $\mu$ lおよび1mM S-2222 (第一化学薬品株式会社製)水溶液  
100  $\mu$ lを混合し、0.6ユニット/mlのヒト活性化血液凝固第X因子(カ  
ルバイオケミ社製)のゼラチン-グリシン緩衝液 20  $\mu$ lを加えて、37℃で  
10分間インキュベートした。60%酢酸 100  $\mu$ lを加えて反応を停止し、吸  
光度 (405 nm) を測定した。

被験化合物無添加群をコントロールとし、ヒト活性化血液凝固第X因子無添加群をブランクとした。コントロールに対し50%阻害するときの被験化合物の濃度 ( $IC_{50}$ ) を求め、活性化血液凝固第X因子阻害活性の指標とした。その結果は表1の通りである。

5

## 試験例 2

### トロンビン阻害活性の測定

被験化合物のジメチルスルホキシド溶液  $5 \mu l$ 、pH 8.4 のトリス-塩酸緩衝液  $375 \mu l$  および  $1 mM$  S-2238 (第一化学薬品株式会社製) 水溶液  $100 \mu l$  を混合し、 $2.0$  ユニット/ $ml$  のヒト-トロンビン (シグマ社製) のゼラチン-グリシン緩衝溶液  $20 \mu l$  を加えて  $37^\circ C$  で  $10$  分間インキュベートした。 $60\%$  酢酸  $100 \mu l$  を加えて反応を停止し、吸光度 ( $405 nm$ ) を測定した。

被験化合物無添加群をコントロールとし、ヒト-トロンビン無添加群をブランクとした。コントロールに対して  $50\%$  阻害するときの被験化合物の濃度 ( $IC_{50}$ ) を求め、トロンビン阻害活性の指標とした。その結果は表1の通りである。

[表 1]

化合物	活性化血液凝固第X因子 阻害活性 (nM)	トロンビン阻害活性 ( $\mu M$ )
22	15	13
52	16	77
55	4	15
58	42	100
62	18	206
65	8	42
74	19	177
79	96	308

## 試験例 3

## 抗凝固作用（血漿プロトロンビンタイム）の測定

被験化合物のジメチルスルホキシド溶液  $2 \mu\text{l}$  を入れた専用キュベットを  $37^\circ\text{C}$  に加温し、ヒト正常血漿（ジョージ・キング社製）  $50 \mu\text{l}$  を加え、1分後に  $37^\circ\text{C}$  に保温した血漿プロトロンビンタイム試薬（ネオプラスチン プラス（登録商標）、ベーリンガー・マンハイム株式会社製）  $100 \mu\text{l}$  を加え、ST4（ベーリンガー・マンハイム株式会社製）を用いて凝固時間を測定した。

被験化合物無添加群をコントロールとし、コントロールの凝固時間を2倍延長する被験化合物の濃度（CT<sub>2</sub>）を求め、これを抗凝固作用の指標とした。その結果は表2の通りである。

〔表2〕

化合物	抗凝固作用（ $\mu\text{M}$ ）
22	0.29
52	0.17
55	0.091
58	0.24
62	0.21
74	0.30

## 試験例4

## 急性毒性試験

7週齢ウイスター系雄性ラット（SLC）1群5例を用い、投与容量が  $2.5 \text{ ml/kg}$  になるよう被験化合物の溶液を調製し、尾静脈内に投与速度  $1 \text{ ml/分}$  で投与した。投与後一定時間毎に観察を行い、24時間後の観察で生死を判定した。その結果は表3の通りである。

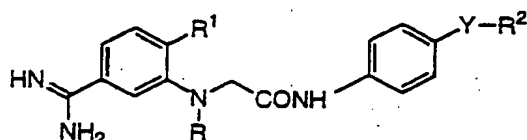
〔表3〕

化合物	投与量（ $\text{mg/kg}$ ）	死亡例
62	30	0/5

## 請求の範囲

## 1. 一般式

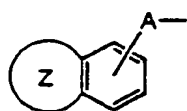
5



10

〔式中のRは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有しているもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有しているもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、カルバモイル低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を1個乃至3個有しているもよいアリール低級アルキル基、一般式

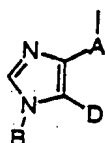
15



20

（式中のAは低級アルキレン基であり、ベンゼン環と縮合している環Zは環内に1個又は2個の窒素原子を有する6員芳香族異項環基である）で表される基又は一般式

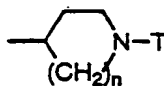
25



（式中のAは低級アルキレン基であり、Bは水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基又は置換基として水酸基又は低級アルキル基を有しているもよい

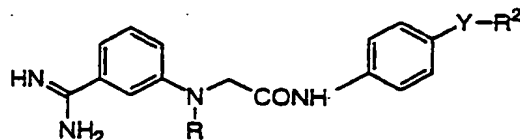
アリール低級アルキル基であり、Dは水素原子又は低級アルキル基である)で表される基であり、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、Yは単結合又は酸素原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は

5 一般式

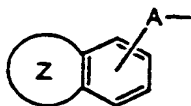


〔式中のnは1又は2であり、Tは水素原子又は一般式-C(=NH)-W(式中のWは低級アルキル基である)で表される基である〕で表される基である〕で表される3-アミノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

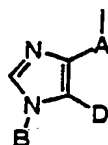
## 2. 一般式



〔式中のRは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、カルバモイル低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を1個乃至3個有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式



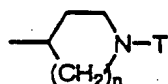
(式中のAは低級アルキレン基であり、ベンゼン環と縮合している環Zは環内に1個又は2個の窒素原子を有する6員芳香族異項環基である)で表される基又は一般式



5

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bは水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基又は置換基として水酸基又は低級アルキル基を有していてもよいアリール低級アルキル基であり、Dは水素原子又は低級アルキル基である)で表される基であり、Yは単結合又は酸素原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は一般式

10

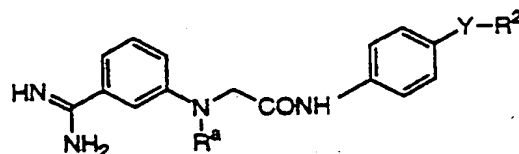


15

〔式中のnは1又は2であり、Tは水素原子又は一般式-C(=NH)-W(式中のWは低級アルキル基である)で表される基である〕で表される基である〕で表される請求項1記載の3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

20

### 3. 一般式



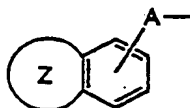
25

〔式中のR<sup>a</sup>は低級アルケニル基、置換基として水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルケニル基、カルバモ



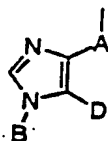
イル低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を1個乃至3個有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式

5



(式中のAは低級アルキレン基であり、ベンゼン環と縮合している環Zは環内に1個又は2個の窒素原子を有する6員芳香族異項環基である)で表される基又は一般式

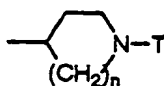
10



15

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bは水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコシカルボニル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基又は置換基として水酸基又は低級アルキル基を有していてもよいアリール低級アルキル基であり、Dは水素原子又は低級アルキル基である)で表される基であり、Yは単結合又は酸素原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキル基又は一般式

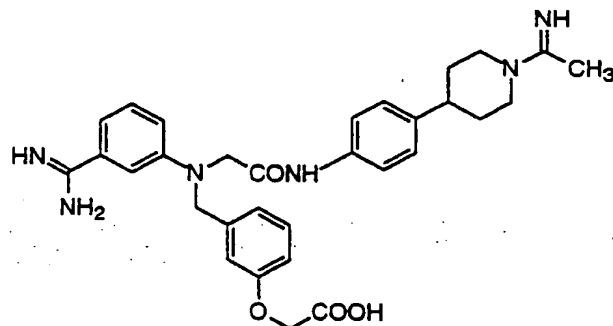
20



25

[式中のnは1又は2であり、Tは水素原子又は一般式-C(=NH)-W(式中のWは低級アルキル基である)で表される基である]で表される基である]で表される請求項2記載の3-アミジノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

## 4. 式



で表される請求項3記載の3-アミノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

5. 請求項1、2、3または4記載の3-アミノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。

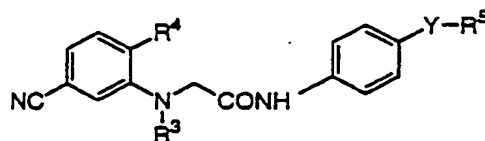
6. 請求項1、2、3または4記載の3-アミノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

7. 請求項1、2、3または4記載の3-アミノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる血栓・塞栓性疾患の予防または治療方法。

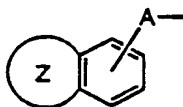
8. 血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の薬剤の製造のための請求項1、2、3または4記載の3-アミノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の使用。

9. 請求項1、2、3または4記載の3-アミノアニリン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を薬剤の有効成分として使用することを特徴とする血栓・塞栓性疾患の予防または治療用の薬剤の製造方法。

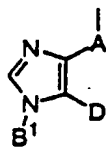
## 1 0. 一般式



〔式中の  $R^3$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル  
低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有して  
いてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、置換基としてアリール基を有してい  
てもよい低級アルコキシ低級アルケニル基、置換基として保護基を有していても  
よい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、  
アリール低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボ  
ボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルケニル基、低級アルコキシカルボ  
ニル低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アル  
キルスルホニル基、スルファモイル基およびハロゲン原子から選択される基を 1  
個乃至 3 個有していてもよいアリール低級アルキル基、一般式



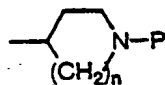
（式中の A は低級アルキレン基であり、ベンゼン環と縮合している環 Z は環内に  
1 個又は 2 個の窒素原子を有する 6 員芳香族異項環基である）で表される基又は  
一般式



（式中の A は低級アルキレン基であり、 $B^1$  は水素原子、アミノ基の保護基、低  
級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アル  
キル基又は置換基として水酸基又は低級アルキル基を有していてもよいアリール  
低級アルキル基であり、D は水素原子又は低級アルキル基である）で表される基  
であり、 $R^4$  は水素原子、低級アルキル基、水酸基が保護されたヒドロキシ低級

アルキル基、置換基としてアリール基を有していてもよい低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、Yは単結合又は酸素原子であり、R<sup>5</sup>は低級アルキル基又は一般式

5



(式中のnは1または2であり、Pは水素原子またはアミノ基の保護基である)で表される基である〕で表される3-シアノアニリン誘導体またはそれらの塩。

10

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03685

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl. <sup>6</sup> C07C257/18, 271/44, 255/58, 311/08, 307/10, C07D211/26, 233/64, 211/46, 401/12, A61K31/165, 31/445, 31/415, 31/505, 31/245 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. <sup>6</sup> C07C257/18, 271/44, 255/58, 311/08, 307/10, C07D211/26, 233/64, 211/46, 401/12, A61K31/165, 31/445, 31/415, 31/505, 31/245 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 7-330695, A (The Green Cross Corp.), 19 December, 1995 (19. 12. 95), Claims ; Par. No. [0049] ; Examples ; particularly refer to Compound 92 (Family: none)	7-9 1-6, 10
P, A	WO, 97/30971, A1 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 28 August, 1997 (28. 08. 97), Refer to Claims ; Tables ; Examples & AU, 9720561, A	1-10
P, A	JP, 10-1467, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 6 January, 1998 (06. 01. 98), Refer to Claims ; Examples (Family: none)	1-10
A	JP, 5-279315, A (Nitto Boseki Co., Ltd.), 26 October, 1993 (26. 10. 93), Refer to Claims ; Examples (Family: none)	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 November, 1998 (17. 11. 98)		Date of mailing of the international search report 24 November, 1998 (24. 11. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03685

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07C257/18, 271/44, 255/58, 311/08, 307/10, C07D211/26, 233/64, 211/46, 401/12,  
A61K31/165, 31/445, 31/415, 31/505, 31/245

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07C257/18, 271/44, 255/58, 311/08, 307/10, C07D211/26, 233/64, 211/46, 401/12,  
A61K31/165, 31/445, 31/415, 31/505, 31/245

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 7-330695, A, (株式会社ミドリ十字), 19. 12月. 1995 (19. 12. 95), 特許請求の範囲, 段落【0049】及び実施例, 特に化合物92参照, (ファミリーなし)	7-9 1-6, 10
P, A	WO, 97/30971, A1, (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 28. 8月. 1997 (28. 08. 97), 特許請求の範囲, TABLE及び実施例参照, & AU, 9720561, A	1-10
P, A	JP, 10-1467, A, (萬有製薬株式会社), 6. 1月. 1998 (06. 01. 98), 特許請求の範囲及び実施例参照, (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 98

国際調査報告の発送日

24.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

坂崎 恵美子 印

4 H 9451

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-279315, A, (日東紡績株式会社), 26. 10月. 1993 (26. 10. 93), 特許請求の範囲及び実施例参照, (ファミリーなし)	1-10 .....

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**